

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİSFAJİ DİYETİNDE KULLANILAN KSANTAN GAMI VE
MODİFİYE MISIR NİŞASTASININ İN VİVO İLAÇ SALIMI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Uzm. Dyt. Fatma ILGAZ

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2020**

ÖZET

İlgaz F. Disfaji Diyetinde Kullanılan Ksantan Gami ve Modifiye Mısır Nişastasının in vivo İlaç Salımı Üzerindeki Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2020. Disfaji hastalarında katı oral dozaj formundaki ilaçların modifiye edilmeden yutulması zor ya da riskli olabilmektedir. Bu hastalarda en sık başvuru yöntem toz haline getirilen ilacın bir miktar kıvam artırıcı eklenmiş su ile karıştırılarak verilmesidir; ancak bu uygulamanın, ilaçların in vivo biyoyararlanımı üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu araştırma disfaji tedavisinde kullanılan kalınlaştırılmış sıvıların, model ilaç olarak seçilen levetirasetamın biyoyararlanımı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışma süresince toz haline getirilen ilaçlar deney gruplarında modifiye mısır nişastası (MN) ve ksantan gamı (KG) kullanılarak 3 farklı viskozite düzeyinde (nektar, bal ve puding) hazırlanan sulu çözeltilerle karıştırılmış, kontrol grubunda ise yalnızca deiyonize su içerisinde çözündürülmüştür. İlk aşamada, diyaliz membran yöntemi kullanılarak, kalınlaştırılmış suyun 4 farklı ilacın (levetirasetam, karbamazepin, atenolol ve sefiksim) in vitro salım hızına etkisi incelenmiş ve her iki kıvam artırıcının da kontrol grubuna göre karbamazepin haricindeki üç ilacın salım hızını anlamlı olarak azalttığı belirlenmiştir. Çalışmanın bir sonraki aşaması olan in vivo deneylere, çözünürlüğü en yüksek olan levetirasetamla devam edilmiştir. In vivo deneylerde, 24 adet dişi Yeni Zelanda albino tavşan kontrol grubu (su+ilaç, n=6) ve deney grubu (kalınlaştırılmış su+ilaç, n=18) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki hayvanların yarısına KG, diğer yarısına MN ile 3 farklı konsantrasyonda hazırlanan örnekler intragastrik gavaj yoluyla verilerek, kulak arterinden 9 zaman noktasında kan örneği alınmıştır. İki haftalık arınma döneminin ardından deney grupları çaprazlanmış ve gavaj uygulaması sonrasında kan alma işlemleri tekrarlanmıştır. Örneklerdeki miktar tayini sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna göre deney gruplarında plazma doruk derişiminin (C_{max}) daha düşük, plazma doruk süresinin (t_{max}) ise kısmen daha uzun olduğu ve en düşük C_{max} 'ın en yüksek viskozite düzeyinde olduğu saptansa da, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (C_{max} ve t_{max} için sırasıyla $p=0,117$ ve $p=0,495$). Emilerek kana geçen toplam levetirasetam miktarı (AUC) açısından da kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (AUC_{tüm} ve AUC_{son} için sırasıyla $p=0,215$ ve $p=0,183$). Kıvam artırıcıların türünün etkisi karşılaştırıldığında, nektar düzeyinde iki kalınlaştırıcı ajanın C_{max} değerlerinin farklı olduğu ($p=0,038$) ancak diğer farmakokinetik parametrelerde, kalınlaştırıcı ajanın türüne göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, disfajinin diyet tedavisinde sıvı aspirasyonunu önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan iki kalınlaştırıcı ajanın, ilaçlarla birlikte alınması durumunda, sıvının viskozite (kalınlık) düzeyine bağlı olmaksızın, levetirasetamın farmakokinetik etkinliğini ve biyoyararlanımını değiştirmediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Oropharingeal disfaji, ksantan gamı, modifiye mısır nişastası, viskozite, in vivo ilaç salımı

Destekleyen Kurumlar: Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Hızlı Destek Projesi, Proje No: THD-2018-16115).

ABSTRACT

Ilgaz F. The effects of Xanthan Gum and Modified Corn Starch Used in Dysphagia Diets on in vivo Drug Release. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Doctoral Thesis, Ankara, 2020. Swallowing of oral solid dosage forms without modification may be difficult or dangerous in patients with dysphagia. The most common method to facilitate drug administration in these patients is to mix the powdered drug with a small amount of thickened water, however little is known about the effects of this method on in vivo bioavailability of drugs. This study aimed to evaluate the impact of thickened fluids designed to use in dysphagia treatment on bioavailability of levetirasetam as a model drug. Powdered drugs were mixed with water thickened at three thickness levels (nectar, honey and pudding) with two commercial thickeners (modified maize starch, MS and xanthan gum, XG) in test groups and they were mixed with only deionized water in control groups during the study period. At the first stage, the effects of thickened water on in vitro drug release of 4 drugs (levetirasetam, carbamazepine, atenolol and cefixim) were tested by using dialysis membrane method. Addition of both thickeners significantly reduced the release of three drugs compared to the control group, except carbamazepine. Levetirasetam which showed the highest solubility was chosen as the model drug for in vivo experiments. New Zeland albino female rabbits (n=24) were divided into two groups as: control group (water+drug, n=6) and test group (thickened water+drug, n=18). Powdered drug was mixed with water thickened with XG (n=9) and MS (n=9) at 3 thickness levels, and administered to the rabbits. All of the samples were administered by an intragastric gavage, and blood samples were collected at 9 time points following administration. After two-weeks of wash-out, test groups were crossed over and sample collection was repeated. Blood samples were analysed using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The maximum observed concentration (C_{max}) was lower and the time to reach C_{max} (t_{max}) was relatively higher in test groups compared to control group. The lowest C_{max} was detected at the highest thickness level, however, the differences between groups were not statistically significant ($p=0.117$ and $p=0.495$ for C_{max} and t_{max} , respectively). No significant difference in total amount of levetirasetam absorbed (AUC) was found between groups ($p=0.215$ and $p=0.183$ for $AUC_{infinity}$ and AUC_{last} , respectively). The comparisons according to the type of thickener also revealed that pharmacokinetic parameters did not significantly differ between groups, except for a significantly lower C_{max} when drug was mixed with MS-thickened water at nectar consistency compared to drug mixed with XG at the same thickness level ($p=0.038$). These results suggest that regardless of the thickness level, the administration of levetirasetam with two commercial thickening agents commonly used in dysphagia for safe swallowing, do not affect the pharmacokinetic efficiency and thus, the bioavailability of the drug.

Keywords: Oropharyngeal dysphagia, xanthan gum, modified corn starch, viscosity, in vivo drug release

Destekleyen Kurumlar: This study was funded by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No: THD-2018-16115).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Kapsam	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Disfajinin Tanımı	6
2.2. Disfajinin Epidemiyolojisi	7
2.3. Disfajinin Patogenezi	8
2.4. Disfajinin Tanı ve Değerlendirmesi	9
2.5. Disfaji Tedavisinde Yutma Rehabilitasyonu	9
2.6. Disfaji Tedavisinde Diyet Modifikasyonları	10
2.6.1. Besin Yapısının Değiştirilmesi	11
2.6.2. Sıvıların Kalınlaştırılması	12
2.6.3. Disfaji Diyetinde Ulusal ve Uluslararası Rehberler	17
2.6.4. Hasta için Uygun Modifikasyon Düzeyine Karar Verilmesi	20
2.7. Oral İlaç Uygulamaları	22
2.7.1. Disfaji Hastalarında Karşılaşılan Zorluklar	25
2.7.2. Disfaji Hastalarında Katı Oral Dozaj Formun Modifikasyonu	26
2.8. Dozaj Form Modifikasyonu ve Besin-İlaç Etkileşimi	31
2.8.1. İlaçların Besinlerle Karıştırılarak Verilmesi	31
2.8.2. Viskozitenin İlaç Salımı Üzerindeki Etkileri	33
2.8.3. İlaçların Kalınlaştırıcı Ajanlarla Birlikte Verilmesi	34

3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Genel Planı	38
3.2. Araştırma Verilerinin Toplanması	38
3.2.1. Materyaller	38
3.2.2. Örneklerin Hazırlanması	39
3.2.3. Reolojik Özelliklerin Ölçülmesi	40
3.2.4. İn Vitro Çalışma Planı	40
3.2.5. İn Vivo Çalışma Planı	42
3.2.6. Farmakokinetik Parametrelerin Tayini	45
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	46
4. BULGULAR	47
4.1. İlaçlarla Birlikte Verilen Kalınlaştırıcı Ajanların Reolojik Özellikleri	47
4.2. İn Vitro Deneylerin Sonuçları	48
4.3. İn Vivo Deneylerin Sonuçları	55
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER	
EK 1. Tez çalışması ile ilgili etik kurul izni	
EK 2. BAP Birimi proje kabul belgesi	
EK 3. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK 4. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi
AUC	Plazma Derişim Zaman Eğrisinin Altında Kalan Alan
AUC_{son}	Plazma Derişim Zaman Eğrisinin Son Deneysel Noktaya Kadar Olan Alan
AUC_{tüm}	Plazma Derişim Zaman Eğrisinin Altında Kalan Tüm Alan
BCS	Biyofarmasötik Sınıflama Sistemi
CE	Çarpışma Enerjisi
C_{max}	Plazma Doruk Derişimi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
f₂	Benzerlik Faktörü
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi)
FEYD	Fiberoptik Endoskopik Yutma Değerlendirmesi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IDDSI	Uluslararası Disfaji Diyeti Standardizasyonu Girişimi
IVIVC	İn Vitro-İn Vivo Korelasyon
KG	Ksantan Gamı
LC-MS/MS	Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi
LOD	Tespit Limiti
LOQ	Ölçüm Alt Limiti
MN	Modifiye (Mısır) Nişasta
MRM	Çoklu Reaksiyon İzleme
Q1/Q3	Kuadropol 1 ve 3
t_{max}	Plazma Doruk Süresi
TUC	Thicken Up Clear
USP	The U.S. Pharmacopeia (Amerikan Farmakopesi)
VFYÇ	Videofloroskopik Yutma Çalışması

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Uluslararası Disfaji Diyeti Standardizasyonu (IDDSI) – besin ve sıvı kıvamının modifikasyonuna ilişkin düzeyler.	19
3.1.	Çalışmada kullanılan model ilaçların şekil ve büyüklüğü	39
3.2.	Diyaliz membran yöntemi.	41
3.3.	İn vitro çalışma planı ve diyaliz membran yöntemi.	42
3.4.	İn vivo deneylerin çalışma planı.	44
4.1.	Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı	51
4.2.	Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı.	52
4.3.	Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı	53
4.4.	Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı	54
4.5.	Toz haline getirilerek su (kontrol grubu) ve kalınlaştırılmış su ile tavşanlara verilen tek doz levetirasetamın plazma-derişim grafiğı	56
4.6.	Toz haline getirilerek su (kontrol grubu) ve kalınlaştırılmış su ile tavşanlara verilen tek doz levetirasetamın plazma-derişim grafiğı	57

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Disfaji tedavisinde kullanılan kıvam artırıcı ajanların özellikleri.	14
2.2. Amerika, Birleşik Krallık ve Avustralya disfaji rehberlerinde sıvı viskozitesinin değiştirilmesine yönelik tanımlar.	17
2.3. Amerika, Birleşik Krallık ve Avustralya disfaji rehberlerinde besin yapısının değiştirilmesine yönelik tanımlar.	18
2.4. Katı dozaj formun modifiye edilmesine ilişkin olası riskler.	28
3.1. Levetirasetam için optimum MRM değeri.	45
4.1. Çalışmada kullanılan ticari kalınlaştırıcıların içeriği ve reolojik özellikleri.	47
4.2. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (levetirasetam) miktarı (%).	49
4.3. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (sefiksim) miktarı (%).	49
4.4. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (atenolol) miktarı (%).	50
4.5. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (karbamazepin) miktarı (%).	50
4.6. Toz haline getirilerek su (kontrol grubu) ve test örnekleri ile (iki farklı türde kalınlaştırıcı ajanlar üç farklı viskozite düzeyinde kalınlaştırılmış su) karıştırılarak tavşanlara verilen tek doz levetirasetamın farmakokinetik analiz sonuçları.	56
4.7. Farklı iki türdeki kalınlaştırıcı ajanın, aynı viskozite (kalınlık) düzeyinde ilacın farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.	58

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Yutma, sekresyonların, besinlerin ya da içeceklerin oral kaviteden mideye kadar iletiildiği, kompleks fizyolojik bir süreçtir. Anatomik ya da fizyolojik bir sorun nedeniyle bu işlevin bozulması “disfaji” ya da “yutma bozukluğu” olarak adlandırılır (1). Yutma bozukluğu bir hastalıktan çok bir semptom olarak tanımlanır ve başta nörolojik hastalıklar olmak üzere inme ve kanser gibi birçok hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilir (2–8). Her yaş grubunda görülebildiği gibi yaşlı popülasyonda görülme sıklığı daha fazladır (9–14).

Yutma bozukluğunun başlıca komplikasyonları aspirasyon pnömonisi, malnütrisyon ve dehidratasyondur (15). Tedavide temel amaç aspirasyonun önlenmesi ve yutma güvenliğinin sağlanmasıdır. Yutma rehabilitasyonu ya da cerrahi yöntemlerin yanında besin yapısının ve sıvı kıvamının modifiye edildiği diyetler de tedavinin önemli bir parçasıdır. Modifiye edilmiş diyetler yutma işlevinde kısa süreli değişiklikleri tetikleyerek aspirasyon riskini azaltır, oro-faringeal bolus kontrolünü artırır ve hasta rehabilite edilinceye kadar oral alımın güvenli bir şekilde sürdürülmesini sağlar (16–18).

Yutma bozukluğu olan hastalarda diyet modifikasyonları açısından en sık başvurulan yöntem sıvı viskozitesinin (ya da sıvı kalınlığının) artırılmasıdır. Akış hızı fazla olan ince sıvılar (su vb.) disfajili hastalarda aspirasyon ve havayoluna penetrasyon açısından yüksek risk taşımaktadır (19,20). Bu tip hastalarda, sıvı akışkanlığının azaltılması, bolusun oral ve faringeal geçiş hızını değiştirerek aspirasyon ve penetrasyonun önlenmesine yardımcı olur (17,21–23). Günümüzde sıvı viskozitesinin artırılması için en sık kullanılan ajanlar modifiye mısır nişastası, ksantan gamı (ya da ksantan sakızı) ve keçi boynuzu gamıdır. Hidrokolloid (su çekme) özellikleri sayesinde bu polisakkaritler su moleküllerini hapseder ve jel oluşumunu sağlarlar (24). Yapılan çalışmalarda sıvı kalınlığının artırılması ile havayoluna aspirasyon ve penetrasyonun önlenebildiği ve aspirasyon pnömonisi sıklığının azaltıldığı saptanmıştır (16,17,21,23,25).

Yutma bozukluğu olan hastalarda oral yolla güvenli besin ve sıvı alımının sağlanmasının yanında karşılaşılan zorluklardan bir diğeri de ilaçların verilme şeklidir.

Oral yol, uygulama kolaylığı ve non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle ilaçların verilmesi için en çok tercih edilen yoldur. Ancak yutma bozukluğu olan hastalarda aspirasyon ya da takılma riski nedeniyle tüm tablet ve kapsül formundaki ilaçların yutulması riskli ya da zor olabilir (26–33). Bu tip hastalarda yutma kolaylığı açısından likit formdaki alternatif dozaj formlar (şurup, efervesan, eliksir vb.) düşünülebilir ancak sıvı aspirasyonu olan hastalarda kullanımları güvenli değildir. Bu nedenle, disfajisi olan hastalarda reçete edilen ilaçların dozaj formu ve uygulama şekli göz önüne alınmadığında, genellikle hastalar ilaç kullanmayı bırakabilmekte ya da yutmayı kolaylaştırmak için ilacın formunu uygun olmayan şekilde değiştirebilmektedir. İlaçların verilmesini kolaylaştırmak için hastane ya da ev ortamında en sık başvuru olan yöntem ise hastanın kendisi ya da bakımından sorumlu kişiler tarafından tabletin ezilmesi ya da kapsülün açılması ve toz halindeki ilacın bir miktar besin (yoğurt, jöle, marmelat, puding vb.) ya da kalınlaştırılmış sıvı ile birlikte verilmesidir (34–41). Ancak ilaçların vücutta terapötik etkinlik gösterebilmeleri için doğru bölgede ve zamanında çözünmeleri gereklidir. Etiketinde belirtilmediği sürece dozaj formun değiştirilmesi ve ilacın besin ya da kalınlaştırılmış içeceklerle birlikte alınması ilacın çözünürlüğü, salım hızı ya da emilimini olumsuz yönde etkilemektedir (42–49).

Bu etkinin ortaya çıkmasına neden olan başlıca etmen besinlerin ya da sıvıların kalınlaştırmada kullanılan kıvam artırıcı ajanların mide ve barsak viskozitesini artırmasıdır (50–53). Buna göre artan viskozite mide boşalmasının gecikmesine, barsak lümeninden ilaç moleküllerinin membrana geçişinin yavaşlamasına ve ilacın çözünürlüğünün (disintegrasyon ve dissolüsyon) ve salım hızının azalmasına neden olmaktadır (53–57). Özellikle düşük biyoyararlanımı olan ilaçlarda bu etkinin daha belirgin olduğu ve bu durumun tedavinin başarısız olmasına ve terapötik etkinliğin azalmasına neden olabileceği belirtilmiştir (58). Kıvam artırıcı ajanların ilaçların çözünürlüğü ya da salım hızı üzerindeki etkileri, kimyasal yapılarına göre farklılık gösterebilmektedir. Bu ajanlar arasında özellikle anyonik yapısı (yük taşıma) nedeniyle ksantan gaminin, diğer koyulaştırıcı ajanlara göre (+/-) yük taşıyan ilaçlarla daha fazla etkileşime girdiği saptanmıştır. Kullanılan ksantan gamı miktarı arttıkça ilacın çözünürlüğü ve salım hızı da belirgin şekilde azalmaktadır (44,45).

Klinikte oldukça sık başvurulan bir uygulama olmasına rağmen, kıvam artırıcı ajanların ilaçların biyoyararlılığı üzerindeki etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Günümüze kadar yapılan birkaç in vitro çalışmada, kalınlaştırılmış ajanlarla birlikte alınan (örneğin kalınlaştırılmış su vb.) ilaçların (toz haline getirilmiş tablet vb.), ilacın çözünme hızını azalttığı ve salımını geciktirdiği saptanmıştır. Bu in vitro çalışmaların aksine, ilaçların disfaji tedavisinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla birlikte alınmasının, ilaç salımı üzerindeki etkilerini inceleyen in vivo çalışmalar oldukça sınırlı ve sonuçlar çelişkilidir. Bu araştırma disfaji hastalarında sıvı aspirasyonunu engellemek amacıyla kullanılan iki farklı kıvam artırıcının, tedavide kullanılan 3 farklı sıvı düzeyinde (nektar, bal ve puding kıvamı) ezilen katı dozaj formundaki ilacın in vivo salımı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

1.2. Amaç ve Kapsam

Disfaji pek çok hastalığa eşlik edebilen ve her yaş grubunda görülebilen önemli ve yaygın bir semptom olmasına rağmen, konuya ilişkin literatür sayısı ya da mevcut tedavi rehberleri açısından henüz yeni sayılan bir alandır. Disfaji rehabilitasyonu ya da diyet tedavisine ek olarak son yıllarda gündeme getirilen bir diğer konu da bu hastalara ilaç verilirken yapılan hatalı uygulamalar, bu uygulamaların tedaviye olan etkisi ve ilaçların en güvenli veriliş yönteminin ne olması gerektiğidir. Disfajinin tek başına görülmekten çok, çeşitli hastalıklara sekonder olarak ortaya çıktığı ve altta yatan hastalığın tedavisi için genellikle birden fazla ilaca gerek duyulduğu göz önüne alındığında, konunun önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda çoğunlukla besin ya da içeceklere ezilerek karıştırılan katı dozaj formundaki ilaçların in vitro koşullardaki çözünürlüğü üzerinde çalışılmış ancak özellikle sıvı aspirasyonu olan hastaların tedavisinde kullanılan kıvam artırıcı ajanların, klinikte önerilen farklı kalınlık düzeylerinde in vivo ilaç salımı üzerindeki etkilerini inceleyen yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır. Daha doğru ve kesin bilgi sağlmasına rağmen ilaç çalışmalarında etik nedenlerle insanların kullanılması uygun olmadığından, ilaçların çözünürlük, intestinal emilim ya da biyoyararlılık gibi özelliklerinin test edilmesi için çoğunlukla in vitro deneyler ya da in vivo hayvan çalışmalarından yararlanılmaktadır (59–61). İn vitro deneylerle

karşılaştırıldığında in vivo modellerin en önemli avantajı sindirim kanalında ilacın salımı, emilimi ve metabolizmasını etkileyen önemli ve karmaşık etmenlerin birbiriyle etkileşimini ve dinamiklerini iyi taklit edebilmesidir (59). İnsanda görülen tüm fizyolojik özelliklerle birebir örtüşen bir hayvan modeli bulunmamasına rağmen, in vivo hayvan modelleri intestinal ilaç emilimi ve metabolizmasını tahmin etmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (59,60).

Bu araştırmanın amacı, disfaji hastalarında sıvı aspirasyonunu engellemek amacıyla kullanılan iki farklı kıvam artırıcının, tedavide kullanılan 3 farklı sıvı düzeyinde (nektar, bal ve puding kıvamı) ezilen katı dozaj formundaki ilacın in vivo salımı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Bu araştırma ile klinikte sık karşılaşılan güncel bir soruna çözüm üretebilmek amacıyla:

- Doğrudan disfaji tedavisinde kullanılan kıvam artırıcılarla,
- Tedavide kullanılan terapötik düzeylerde,
- Klinikte sık kullanılan bir yöntemle (ilaçların ezilmesi ve kıvam artırıcı eklenmiş su ile karıştırılması),
- İnsan fizyolojisine benzer canlı bir organizmada kıvam artırıcı ajanların ilacın biyoyararlılığı üzerindeki olası etkileri ortaya konulacak;
- Daha önce yapılan in vitro çalışmaların sonuçları, in vivo bir yöntemle doğrulanabilecektir.

Bu amaçla;

- Katı dozaj formunda olan model ilacın toz haline getirilmesi,
- İki farklı türde kıvam artırıcı ile üç farklı viskozite düzeyinde su karışımlarının hazırlanması,
- Hazırlanan örneklerin model ilaçla karıştırılarak test grubundaki hayvanlara gavaj yoluyla verilmesi,
- Belirlenen zaman aralıklarında kan örnekleri alınarak, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ile etkin madde tayininin yapılması ve ilacın in vivo salım hızının belirlenmesi planlanmıştır.

Çalışmanın dayandığı temel hipotezler şu şekildedir:

1. Kıvam artırıcı ajanlar türünden bağımsız olarak sindirim kanalında ortam viskozitesini artırır.

2. Artan viskozite nedeniyle toz haline getirilen katı dozaj formundaki ilacın in vivo salım hızı azalır.
3. Suda farklı çözünürlüğe sahip ilaçların kıvam artırıcı eklendikten sonraki in vitro salım hızları birbirinden farklıdır.
4. İlacın in vivo salım hızı, kullanılan kıvam artırıcı ajanın türünden ve konsantrasyonundan etkilenir.

Bu araştırma sonucunda klinikte yutma bozukluğunun tedavisinde kullanılan farklı türdeki kıvam artırıcı ajanların, yine klinikte kullanılan terapötik dozlarda in vivo koşullarda ilaçların salım hızı üzerindeki olası etkileri konusunda bilgi sahibi olunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Disfajinin Tanımı

Yutma temel olarak besinlerin, içeceklerin ya da sekresyonların, ağızdan mideye kadar iletiildiği bir süreçtir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tarafından İşlevsellik, Engellilik ve Sağlıkın Uluslararası Sınıflandırılması kapsamında “yiyecek ve içeceği ağız boşluğu, yutak ve yemek borusu boyunca, mideye kadar uygun ölçüde ve hızda temizleme işlevi şeklinde tanımlanmıştır (1). Yutma eylemi, görevli anatomik yapıların (oral kavite, farinks, larinks, özofagus) senkronize çalışmasını gerektiren, motor ve duyuşal sinir sistemi tarafından kontrol edilen oldukça karmaşık bir süreçtir (1,62). Bu süreç, oral hazırlık fazı, oral faz, faringeal faz ve özofageal faz olmak üzere genellikle 4 faz altında incelenir (63). Anatomik ya da fizyolojik bir sorun nedeniyle bu fazlardan bir veya birkaçının bozulması, Yunanca’da “normal olmayan” anlamına gelen “dys”, yutma, obur ve çok yemek anlamlarında kullanılan “phagos” kelimelerinin birleşmesiyle oluşan ve “normal olmayan yutma durumu” anlamına gelen “disfaji” şeklinde adlandırılır (1,64).

Yutma bozukluğu bir hastalıktan çok bir semptom olarak tanımlanır ve başta nörolojik hastalıklar (Parkinson, Alzheimer, serebral palsi, demans vb.) olmak üzere inme, kanser gibi birçok hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilir (2–8). Her yaş grubunda görülebildiği gibi yaşlı popülasyonda görülme sıklığı daha fazladır (9–14). Tedavi edilmediğinde, aspirasyon ve buna bağlı tekrar eden aspirasyon pnömonisi, malnütrisyon ve dehidratasyon gibi bir dizi sorunu da beraberinde getirir (15).

Tedavide temel amaç aspirasyonun önlenmesi ve yutma güvenliğinin sağlanmasıdır. Bu amaç doğrultusunda uygulanan yutma rehabilitasyonu (postüral değişiklikler, yutma manevraları, kuvvetlendirme egzersizleri vb.) ya da cerrahi yöntemler yutma cevabını oluşturan kasların hızı, kuvveti ve hareket genişliğini geliştirerek bolusun (lokmanın) etkili ve güvenli bir şekilde yemek borusu ve mideye iletilmesini sağlar (65). Yutma mekaniği ve fizyolojisini değiştirmeyi hedefleyen bu yöntemlerin yanında, “besin yapısı ve sıvı kıvamının modifiye edildiği diyetler” de yutma bozukluğu tedavisinin köşe taşlarından birini oluşturmaktadır (17,19,20,66–69).

2.2. Disfajinin Epidemiyolojisi

Disfajinin epidemiyolojisini inceleyen araştırmalara bakıldığında bu konuda bir genelleme yapmak oldukça zordur. Yaş, hastalık türü ve uygulanan tedavi, klinik tablo ve süreç (akut-kronik), çalışmanın yapıldığı ortam (bağımsız yaşama, hastane, bakım evi, vb.) ve çalışma verilerinin toplanmasında kullanılan yöntemlere göre disfaji prevalansı ve insidansı farklılık gösterir. Yaş, disfajinin görülme sıklığı ve şiddeti açasından önemli bir risk etmenidir (10,70). Yaşla birlikte yutma ile ilişkili kasların zayıflaması ya da yutmayı kontrol eden sinir ve kasların dejenerasyonu sonucu yutma işlevinde meydana gelen azalma ya da kayıplar, yaşlı popülasyonda yutma güçlüğü görülme sıklığındaki artışın en önemli nedenidir (71,72). Oluşan işlevsel kayba rağmen yutma işlevinin henüz sağlıklı olarak sürdürülebilmesi “prebifaji” olarak isimlendirilirken (1), buna komorbid hastalıkların, çoklu ilaç tedavisinin (polifarmasi) ya da cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi uygulamaların eşlik etmesi durumunda disfaji gelişir (70). Yaşlı popülasyonda yapılan çalışmalarda disfaji prevalansı bağımsız yaşayan 65 yaş üstü bireylerde yaklaşık %13-33 (9-11,26,73), bakım evinde yaşayan yaşlılarda %13-60 (12,74,75), hastanede yatan yaşlılarda ise yaklaşık %25 (76) olarak bildirilmiştir.

Yutma işlevi farklı aşamalarında merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilir ve nöromusküler sistemde meydana gelen herhangi bir bozukluk yutma işlevini olumsuz olarak etkileyebilir. Bu nedenle merkezi sinir sistemi patolojilerinde (davranışsal, nörolojik ve motor bozukluk nedeniyle) disfajiye sık rastlanır. Özellikle yaşla birlikte görülme sıklığı artan Parkinson (%35-82), Alzheimer (%57-84) ve amyotrofik lateral sklerozis (%47-86) gibi nörodejeneratif hastalıklar inme (%50<) gibi serebrovasküler hastalıklar sıklıkla disfaji gelişimine yol açar (6,7,77-81).

Çocuklarda yutmanın bir veya birden fazla fazının etkilendiği, birçok nedene bağlı gelişen yutma güçlüğü görülebilir. Pediatrik popülasyonda görülen disfajinin nedenleri, yetişkin dönemde görülen nedenlerden genellikle farklılık gösterir (82). Pediatrik disfaji alanında odaklanılan gruplar serebral palsi, travmatik beyin hasarı, diğer nöromusküler hastalıklar, kranofasiyal malformasyonlar, havayolu malformasyonları, konjenital kalp hastalığı, gastrointestinal hastalıklar ve özofagus hastalıkları ve prematürelidir. Merkezi sinir sistemi hastalıkları pediatrik yutma bozukluklarının en yaygın nedenlerinden birisidir. Serebral palsili çocukların %50-

70'inde, Down sendromlu çocukların ise en az %50'sinde yutma bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (18,83,84).

2.3. Disfajinin Patogenezi

Yutma işlevi başlıca dört faz altında incelenmektedir: oral hazırlık fazı, oral iletim fazı, faringeal faz (bolusun farinksten iletimi) ve özofageal faz (bolusun özofagustan mideye iletimi). Oral hazırlık ve oral iletim fazları istemli kas hareketleri ile gerçekleşirken, faringeal ve özofageal fazlar istemsiz gerçekleşen aktivitelerdir. Oral hazırlık fazında besin çiğnenir ve bolus oluşturmak üzere tükürük ile karıştırılarak uygun büyüklük ve kıvama getirilir. Oluşturulan bolus istemli olarak orofarinkse iletilir. Bolusun mideye iletilmesine kadar geçen faringeal ve özofageal fazlarda birbiri ardına meydana gelen olaylar genellikle insan yaşamı boyunca benzer kalır ve şu şekilde özetlenebilir (85):

- a) Faringeal fazın başlangıç aşamasında yumuşak damak yukarı doğru hareket eder ve nazofaringeal boşluk kapatılır,
- b) Medulladaki yutma merkezinin uyarılması, hemen yakınındaki solunum merkezini inhibe eder ve bunun sonucunda geçici olarak solunum durur,
- c) Solunumun anlık olarak durması ile birlikte vokal kordlar (ses telleri) kapanır,
- d) Eş zamanlı olarak hyoid kemiğini askıya alan kasların kasılması ile hyoid öne doğru hareket ederken, larinks yukarı ve öne doğru çekilir. Bu esnada epiglot larinkse kaçıışı engellemek üzere aşağı doğru kapanır,
- e) Krikofaringeus kasının gevşemesi ve biyomekanik kuvvetle birlikte üst özofageal sfinkter açılır,
- f) Özofagusun peristaltik hareketleri ile birlikte bolus mideye iletilir.

Yutma güçlüğü pek çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenlerin başında özellikle aspirasyon riski yaratan faringeal ya da özofageal işlev bozuklukları yer alır. Normal yutma sürecinde havayolunun korunabilmesi ve bolusun güvenli olarak mideye iletilebilmesi için yutma esnasında larinksin elevasyonu (gırtlığın yukarı hareketi), vokal kordların (ses tellerinin) kapanması, epiglottun aşağı tilti ve faringeal kasların normal motilitesi ile üst özofageal sfinkter açılışının zamanında ve koordineli

olarak gerçekleşmesi gereklidir. Bu süreçte herhangi bir bozukluk olması, primer aspirasyon riskini doğurmaktadır (86).

2.4. Disfajinin Tanı ve Değerlendirmesi

Disfajinin tanısal değerlendirmesinde iki temel amaç vardır. Bunlardan ilki hastanın oral yolla tüm besinsel ihtiyaçlarını ve sıvı ihtiyacını etkili bir karşılama becerisini değerlendirmek, ikincisi ise hastanın tüm besin ve sıvı ihtiyacını, solunum yolunda herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin güvenli bir şekilde yapabilme becerisini değerlendirmektir (87). Tanı ve değerlendirmede hem klinik (öykü, fizik muayene, disfaji ölçekleri/tarama araçları, yatak başı [volüm-viskozite testi, 3-oz su testi vb.] değerlendirme), hem de ileri enstrümantal yöntemler birlikte kullanılır (88–90).

Pratikte, disfaji şüphesi ya da yakınması olan hastada öncelikle klinik değerlendirme ve tarama araçları kullanılır. Bu yöntemle disfaji şüphesi doğrulanırsa daha kesin ve objektif bir tanı için enstrümantal yöntemlere başvurulur. Enstrümantal yöntemler arasında hem pediatri de hem de erişkinlerde kullanılabilen videofloroskopik yutma çalışması (VFYÇ) ve fiberoptik endoskopik yutma değerlendirmesi (FEYD) altın standart olarak kabul edilen yöntemlerdir. Her iki yöntem de yutmanın anatomisi ve fizyolojisi hakkında yeterli bilgi sağlar (90). Güncel bir meta-analizde FEYD'nin aspirasyon, penetrasyon ve faringeal rezidünün saptanmasında VFYÇ'ye göre kısmen üstün olduğu, ancak her iki testin de özgüllüklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (91).

2.5. Disfaji Tedavisinde Yutma Rehabilitasyonu

Tanısal değerlendirmenin ardından yutma bozukluğunun doğası ve şiddeti tanımlanır, hasta için uygun beslenme yöntemine (oral ve/veya non-oral, diyet modifikasyonu) karar verilir ve yutma işlevini hedefleyen bireysel rehabilitasyon ve tedavi planı oluşturulur. Tüm tedavi stratejileri hastanın yutma bozukluğunun doğasını, fiziksel ve kognitif durumunu göz önünde bulunduracak şekilde planlanmalıdır. Başlıca tedavi seçenekleri arasında postüral teknikler, duyuusal motor geliştirme teknikleri, yutma manevraları, dil ve suprahyoid kaslarına uygulanan izometrik egzersizler ve diyet modifikasyonları yer alır (16,17,92,93). Genellikle

birden fazla tedavi stratejisi birlikte kombine şekilde uygulanır. Cerrahi tedavi yutmanın oral fazındaki bozukluklar için tercih edilen bir yöntem olmamakla birlikte daha çok faringeal ya da özofageal yutma fazlarındaki bazı bozuklukların tedavisinde kullanılır. Cerrahi seçenekleri yutma işlevindeki bozukluğun yerine ve türüne göre değişir. Yutma bozukluğuna yol açan bazı anatomik bozukluklarda (örneğin Zenker divertikülü) da cerrahi tedavi endikedir (94).

2.6. Disfaji Tedavisinde Diyet Modifikasyonları

Reoloji, katıların deformasyon, sıvıların akış özelliklerini inceleyen bir bilim dalıdır. Bolusun reolojik (viskozite) ve fiziksel özellikleri (volüm, sıcaklık, asitlik vb.) yutma performansını etkileyebildiğinden, yutma rehabilitasyonunda bu özelliklerin değiştirilmesi, en sık başvurulan yöntemlerden birisidir. Disfajide bolusun modifiye edilmesinin temel amacı yutma açısından zorluk yaratan normal besin yapısı ya da sıvı kıvamını değiştirerek, hastanın daha kolay, etkili ve güvenli bir şekilde yutmasını sağlamaktır (95).

Yutma güvenliği kısaca faringeal yutma süresince besin ya da içeceğin havayoluna (larinks) penetre olmadan ya da aspire edilmeden özofagusa geçebilmesi, yutma etkinliği ise yutma sonrasında oral ve faringeal kalıntı ya da parçalı yutma olmaksızın hastanın yutabilmesi şeklinde tanımlanır (20). Her ikisi de yutma işlevinin tanımlayıcı birer parçasıdır. Dolayısıyla disfaji hastası için öneri geliştirirken yutma sonrası kalıntı riskine yol açmadan penetrasyon ve aspirasyonu önleyen en uygun sıvı ya da besin kıvamının belirlenmesi gereklidir. Ancak mevcut literatürde, etkili ya da güvenli olduğu gösterilen en uygun besin düzeyi ya da viskozite aralıklarının ne olduğu, kaç farklı düzeye ihtiyaç duyulduğu, mevcut tanım ve düzeylerin geçerliliği ve doğruluğu ile hangi özelliklerin (sıvılar için viskozite, volüm, dansite, akma gerilimi, yapışkanlık, kayganlık vb., katılar için sertlik, kalınlık, kayganlık, yapışkanlık, lokmanın büyüklüğü, şekli vb.) göz önünde bulundurulması gerektiği gibi konuların açıklanmasına ilişkin yeterli ve kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır (19,20,96). Bu nedenle mevcut kanıtlardan ve uzman görüşlerinden yola çıkılarak disfaji hastaları için riskli olabilecek ya da yutma güvenliğini ve etkinliğini artırabilecek bazı özellikler tanımlanmıştır.

Disfajili hastalarda diyet açısından başlıca sorun yaratan kıvam ince ve akışkan sıvılardır (su vb.). Akış hızlarının yüksek olması nedeniyle ince sıvılar, havayolunu zamanında kapatamayan hastalarda aspirasyon ve penetrasyona yol açabilir. Bazı hastalar için çok koyu kıvamlı (kalın) sıvılar (puding, kaşık, macun kıvamı gibi) da yutma açısından risklidir. Koyu kıvamlı bolusu orofarinkse iletmek için daha fazla dil itme kuvveti, dil basıncı ve faringeal kas kuvveti gereklidir. Bu nedenle yetersiz kas kuvvetine sahip kişilerde (nörolojik hastalıklar, yaşlılar vb.) çok koyu kıvamlı sıvılar yutma sonrası oral ve faringeal kalıntı riskini artırabilir (19,20).

Daha fazla sayıda ve daha uzun çiğneme gerektiren katı besinler de disfaji hastalarında zorluk yaratır. Yeterince çiğnenmeyen ve yeterli partikül büyüklüğüne getirilemeyen katı besinler asfiksi, takılma ve boğulma riskini beraberinde getirir ve yine yutma sonrası kalıntı riskini artırır. Çiğneme için gereken kas kuvvetinin zayıf ve diş sayısının yetersiz olması bu riskin daha da artmasına neden olur (20). Ekmek ve hamur işi gibi yapışkan besinler ile taneli çorba gibi çift fazdan oluşan besinler de disfajili hastalarda sorun yaratabilir (97).

Tüm bu riskleri ortadan kaldırmak veya önlemek için modifiye edilmiş diyetlerde besinler doğranır, ezilir ya da homojen bir püre haline getirilirken, aspirasyon açısından riskli olan ince sıvılar genellikle koyulaştırılır. Yutma rehabilitasyonun aksine diyet modifikasyonları, yutma işlevinde kısa süreli değişiklikleri tetikleyerek aspirasyon riskini azaltır ve orofaringeal bolus kontrolünü artırır (19,20). Bu sayede hasta rehabilite oluncaya kadar yutma güvenliği sağlanabilir. Ancak diyet modifikasyonlarının tek başına değil diğer tedavi stratejileri ile birlikte uygulanması önerilmektedir.

2.6.1. Besin Yapısının Değiştirilmesi

Disfaji hastalarında yutmanın hem oral hazırlık, hem de iletim fazında sorun yaşanabilir. Bu hastalarda özellikle katı besinleri çiğnemek, öğütmek, tükürük ile karıştırarak bolus haline getirmek ve bolusu oral kavitenin arka bölümüne iletmek zordur. Fizyolojik ya da anatomik bozukluklar, nörolojik sorunlar, zayıf kas kuvveti (çiğneme kası, dil kası) ve diş sayısının yetersiz olması gibi etmenler de hem besinin yeterince öğütülememesine, hem de oral faz için gereken eforun artmasına yol açarak hastanın oral alımını güçleştirir. Bununla birlikte oral fazda yutma için güvenli partikül

büyüklüğüne getirilemeyen besin parçacıkları, havayolunu tıkayarak boğulma ve asfiksi riskini artırır (98,99). Yapısal olarak değiştirilmiş besinlerin yutma işlevi ve fizyolojisi üzerindeki etkilerine ilişkin literatür oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmaların çoğunda besinler yapısına göre sınıflandırılırken, besinin oral hazırlık, oral iletim ve faringeal fazlarındaki fizyolojik süreçlerde (çiğneme, ağızda çevirme vb.) geçirdiği değişiklikler yerine daha çok dışarıdan görünen fiziksel özellikleri (sertlik, yumuşaklık, kalınlık vb.) baz alınmıştır. Güncel sistematik derlemelerde, bu özellikler arasında yutma işlevini etkileyen en önemli parametrelerin besinin sertlik ve kalınlık özellikleri olduğu saptanmıştır (20,96). Buna göre besinlerin sertlik ve kalınlık derecesi arttıkça çiğneme süresi uzamakta ve çiğneme kas kuvveti artmaktadır. Bu iki özelliğe ek olarak besinin kayganlık, yapışkanlık (kohezif özellik) ve elastikiyeti ile bolusun şekli ve büyüklüğünün de boğulma riskini etkileyebileceği ileri sürülmüştür (67,100). Çiğneme sonrası asfiksi riskini önlemek için hangi partikül büyüklüğünün daha güvenli olduğu konusu ise net değildir. Diş sayısı veya çiğneme kuvvetinin, çiğneme sonrası katı bir besinin partikül büyüklüğüne olan etkileri yeterince bilinmese de, 1.5 cm x 1.5 cm'den daha büyük partiküllerin, disfaji hastalarında boğulma için riskli olabileceği düşünülmektedir (66).

2.6.2. Sıvıların Kalınlaştırılması

Disfaji hastalarında yutma güvenliği açısından önemli olan bir diğer konu sıvı kıvamıdır. Sıvıların viskozite ve akışkanlık gibi reolojik özellikleri, yutma güvenliği ve etkinliği açısından önemlidir. Viskozite, kuvvet uygulandığında akışkanların (sıvı) akışa karşı gösterdiği direnç şeklinde tanımlanır ve kayma geriliminin (akışı başlatmak için gereken kuvvet) kayma hızına (akış hızı) oranlanması ile hesaplanır. Viskozite arttıkça direnç de artar (101). Bununla birlikte daha az çalışılan dansite gibi fiziksel özellikler ve akma gerilimi (akışı başlatmak için gereken minimum kuvvet) gibi reolojik parametreler de yutma sürecinde rol oynayabilir (19).

Akışkanlar genel olarak iki grupta sınıflandırılır. Buna göre uygulanan kayma gerilimi ile oluşan kayma hızı arasında doğrusal bir ilişki olan, dolayısıyla sabit sıcaklıkta viskozitenin sabit kaldığı akışkanlar Newtonian akışkanlar olarak isimlendirilir. Az sayıdaki bu akışkanlara saf su, bal ve sıvı yağ örnek olarak gösterilebilir. Newtonian olmayan akışkan ise uygulanan kayma gerilimi ile kayma

hızının doğrusal olarak değişmediği akışkandır. Bu akışkanlar için viskozite hızdan bağımsız değildir. Kayma hızı değiştikçe görünür viskozite azalabilir (kayma incelmesi) ya da artabilir (kayma kalınlaşması). Bu gruptaki akışkanlara biyopolimer içeren besinler, içecekler ya da disfaji tedavisinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla hazırlanmış içecekler örnek olarak gösterilebilir (101).

Yutma bozukluğu olan hastalarda genellikle viskozitesi düşük ve akış hızı fazla olan ince sıvıların (su gibi) oral ve faringeal fazlarda kontrol edilmeleri güçtür. Özellikle yutma-solunum koordinasyonunu iyi olmayan ve yutma refleksi geciken bireylerde ince sıvılar aspirasyon ve penetrasyon açısından risklidir. Bu tip hastalarda, sıvı akışkanlığının azaltılması, bir başka deyişle sıvı viskozitesinin artırılması, bolusun oral ve faringeal geçiş hızını değiştirerek aspirasyon ve penetrasyonun önlenmesine yardımcı olur (17,21–23).

Sıvı viskozitesindeki artışın yutma fizyolojisi ve güvenliği üzerindeki etkileri konusundaki araştırmalar özellikle 1990'lı yılların başından itibaren artan bir ivme göstermiştir. Bu araştırmalarda viskozite artışının hem yutma güvenliği (aspirasyon ve penetrasyon) ve etkinliği (yutma sonrası kalıntı riski), hem de yutma biyomekaniği (dil basıncı, oral ve faringeal geçiş süresi, bolus hızı, hyoid ve larinks hareketleri, vokal kord kapanışı, üst özofagus sfinkter açılışı vb.) üzerinde meydana getirdiği geçici fizyolojik değişiklikler incelenmiştir (16,17,21,22,25,102,103). Bugüne kadar sıvıların yutma etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkileri değerlendirilirken çoğunlukla viskozite ve akışkanlık gibi reolojik özelliklerden yararlanılmıştır. Çalışmaların çoğu farklı etiyojilere sahip disfaji hastalarında yapılmış ve sonuçlar aletsel değerlendirme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği iki önemli sistematik derlemede, sıvı viskozitesindeki değişikliğin, yutma etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkilerine yönelik iki temel sonuca varılmıştır (19,20). Buna göre:

1. İnce sıvı ile karşılaştırıldığında, bolusun viskozitesi arttıkça (puding/kaşık kıvamına doğru), kullanılan kıvam artırıcının türünden ve disfaji fenotipinden bağımsız olarak penetrasyon ve aspirasyon görülme sıklığı azalmakta ve yutma güvenliği artmaktadır,
2. Bu terapötik etkiye rağmen viskozitedeki artış, disfajinin fenotipine ve kullanılan kıvam artırıcının türüne bağlı olarak, yutma sonrası oral kavite

ve farinkste kalıntı riskini artırmaktadır (özellikle puding/kaşık kıvamında).

Sıvı bolusun hacmi de yutma güvenliği ve etkinliğini değiştirebilir. Genellikle bolus hacminin artması, yutma güvenliği ve etkinliğinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (19). Bu sonuçlar, bolusun hem volüm, hem de viskozitesinin yutma güvenliği üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir.

Günümüzde sıvı viskozitesinin artırılması için kullanılan birçok ticari kıvam artırıcı ürün mevcuttur. Bu ürünler içerisinde en sık kullanılan aktif bileşenler polisakkarit yapısındaki modifiye mısır nişastası, ksantan gamı (ya da ksantan sakızı), guar gam ve keçi boynuzu gamıdır. Bu polisakkaritler, hidrokolloid (su çekme) özellikleri sayesinde su moleküllerini hapseden büyük moleküler bir ağ yapısı oluşturarak jel oluşumunu sağlarlar (24). Modifiye mısır nişastası ince bağırsaklarda amilaz enzimi ile hidroliz olurken, gamlar kalın bağırsaklarda bakteriler tarafından fermente edilir. Her iki durumda da sıvı, jel yapıdan ayrılır. Hem hayvan, hem de insan çalışmalarında kıvam artırıcı ajanların türünden ve miktarından bağımsız olarak intestinal su emilimi üzerinde herhangi bir olumsuz bir etkisinin olmadığı ve yeterli sıvı alımı sağlandığı sürece hidrasyon açısından sorun yaratmadıkları belirlenmiştir (104). Henüz ülkemizde mevcut olmasa da yurtdışında viskozitesi artırılmış (nektar, bal, puding kıvamı vb.) tüketime hazır içeceklerin kullanımı da yaygındır. Tablo 2.1’de disfaji tedavisinde sıklıkla kullanılan kıvam artırıcı ajanların özellikleri gösterilmiştir (58).

Tablo 2.1. Disfaji tedavisinde kullanılan kıvam artırıcı ajanların özellikleri (Cichero ve ark. (58)’ndan alınmıştır).

Kıvam artırıcı türü	Çözünürlük	İyonik yük
Ksantan gamı (polisakkarit)	Suda çözünür	Yüksek oranda negatif yüklü (anyonik)
Guar gam (galaktomannan-mannoz:galaktoz oranı 2:1)	Suda çözünür	Nötral
Keçi boynuzu gamı (galaktomannan-mannoz:galaktoz oranı 4:1)	Suda çözünür	Nötral
Nişasta (polisakkarit)	Suda çözünür	Nötral

Besin endüstrisinde de sıkça kullanılan modifiye mısır nişastası, nişasta yapısının enzimatik ya da kimyasal olarak değiştirilmesi ile üretilir. Bu sayede

nişastanın olumsuz özellikleri düzeltilirken, yapısal değişkenliğinin artırılması amaçlanır. Yutma bozukluklarının tedavisi açısından ele alındığında modifiye edilmiş nişastada soğuk suda jel oluşturma, daha stabil bir viskozitenin sağlanması gibi istenilen işlevsel özellikler sağlanırken, diğer kıvam artırıcı ajanlara (gamla gibi) daha ekonomik bir alternatif elde edilmiş olur (105).

Modifiye nişasta bazlı kıvam artırıcıların penetrasyon ve aspirasyonu önlediği bilirse de, hem duyuşsal ve yapısal özellikleri hem de yutma güvenliği açısından bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Yutma güvenliği açısından modifiye nişasta ile hazırlanan içeceklerdeki en önemli sorun nişastanın tükürük içerisindeki amilaz enzimi ile hidrolize uğraması ve henüz oral fazdan geçiş esnasında bolus viskozitesinin önemli oranda azalmasıdır (106). Modifiye nişasta içeren kıvam artırıcılara ilişkin bir diğer sorun ise yutma sonrası kalıntı (rezidü) riskini artırmasıdır. Yutma sonrası kalıntı riskinin, nişastanın yapışkan özelliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23,107). Bu özellikleri nedeniyle yeteri kadar sık yutkunamayan, aşırı salya birikimi (drooling) olan, oral faz süresi uzayan ve bolus iletimi yetersiz veya yavaş olan hastalarda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Duyusal ve yapısal özellikleri açısından değerlendirildiğinde modifiye mısır nişastasının en belirgin dezavantajları suya bağlanma yeteneğinin zayıf olması ve eklendiği sıvının görünümünü ve tadını değiştirmesidir (bulanık görünüm, tahıl benzeri tat vb.) (108). Zayıf bağlanma yeteneği bazı içeceklerde nişastanın tamamen çözünmemesine, bekletme ile (10-30 dakika) sıvının gereğinden fazla koyulaşmasına ya da çökme nedeniyle (>30 dakika sonra) sıvının incelmesine neden olur (108–110). Hastanın gereksinimleri belirlenirken nişastanın enerji içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda modifiye nişasta içeren kıvam artırıcılara alternatif olarak terapötik performansı daha yüksek ve duyuşsal özellikleri daha avantajlı olan gam yapısındaki yeni jenerik kıvam artırıcılar piyasaya sürülmüştür. Modifiye mısır nişastası gibi gam bazlı kıvam artırıcılar da havayoluna aspirasyonu ve penetrasyonu etkili bir şekilde önlerler ancak nişastanın aksine gamlar tükürükteki amilaz enzimi ile parçalanmadığından yutma esnasında viskozitenin stabil kalmasını sağlarlar. Genellikle termal stabiliteleri yüksektir, sıcaklık ve pH'dan etkilenmezler (108). Düşük konsantrasyonlarda dahi hızlı ve yüksek viskozite sağlarlar ve bekletme ile

viskoziteleri daha stabildir. Görünümleri, nişasta ile hazırlanan içeceklere göre berraktır, enerji içermezler. Görüntüsü ve ağızda kaygan bir tat ve doku bırakmaları nedeniyle hasta uyumu daha iyidir (111). Ayrıca klinik çalışmalarda yutma sonrası kalıntı görülme sıklığının modifiye nişasta kullanımına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (23,107).

Gam içeren ticari kıvam artırıcılar içerisinde en sık kullanılan ajan ksantan gamıdır. Doğal bir polisakkarit (polisakkarit B-1459) olan ksantan gamı ilk olarak 1950'li yıllarda Amerika'da keşfedilmiş ve 1964 yılından itibaren ticari olarak üretilmeye başlanmıştır. Ksantan gamı kendisine adını veren *Xanthomonas campestris* adlı bir bakteri tarafından fermentasyon yoluyla üretilmektedir (112). Ksantan gamı suyla karıştırıldığında suyun etrafında bir ağ yapısı oluşturur ve suyu hapseder. Bu şekilde viskozitenin zaman içerisinde korunmasını sağlar. Duyusal özellikleri nişasta içeren kıvam artırıcılara göre daha iyidir ve amilazdan etkilenmez. Gıda ve farmasötik uygulamalarda toksikolojik ve güvenlik özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiş ve toksik olmadığı ya da büyüme üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (113,114). Besin sanayisinde E-415 kodu ile emülsifiyer/stabilizör olarak kullanılmaktadır. Amerika'daki Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından belirli bir miktar sınırlaması gözetilmeden gıda katkı maddesi olarak kullanılabilmesi onaylanmıştır (115).

Terapötik ve duyusal özellikleri açısından daha avantajlı görünmelerine rağmen gam içeren kıvam artırıcıların kullanımına yönelik bazı sınırlılıklar ve dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Ksantan gamının özellikle >15 gram/gün alındığında kalın bağırsaklarda fermentasyonu artırarak laksatif etkiye neden olduğu ve dışkı geçişini hızlandırdığı gösterilmiştir (116). Ancak bugüne kadar disfaji hastalarında ksantan kullanımına bağlı aşırı laksatif etkiye ilişkin olumsuz bir durum bildirilmemiştir. Ksantan gamının kullanımına ilişkin dikkat edilmesi gereken bir diğer husus ise kısmen yüksek sodyum içeriğidir. Ürün içerisindeki sodyum, içeceğin daha berrak bir yapıya sahip olmasını sağlamaktadır. Hastanın sıvı gereksinimine ve istenen viskozite düzeyine göre kıvam artırıcıdan alınacak sodyum miktarı değişir. Buna göre genellikle düşük viskozite düzeylerinde (nektar/bal kıvamı gibi) üründen gelen sodyum alımı göz ardı edilebilir. Ancak aspirasyonu önlemek için sıvının daha fazla koyulaştırılması (puding/kaşık kıvamı vb.) gerekiyor ya da hastanın az

tuzlu/tuzsuz diyet tüketmesi gerekiyorsa (kalp-damar hastaları, böbrek hastaları vb.) üründen gelen sodyum göz önünde bulundurulmalıdır (117).

Ksantan gamının bebeklik döneminde kullanımı ise sakıncalıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi FDA, 2011 yılının Mayıs ayında son 6 ay içerisinde reflüyü önlemek amacıyla mamalarına ksantan gamı eklenen 15 prematüre bebekte nekrozitan enterokolit geliştiğini bildirmiş ve başta prematüre bebekler olmak üzere bir yaş altı çocuklarda ksantan gamının kullanılmaması gerektiği konusunda bir uyarı yayınlamıştır (118). Bu hasardan, ksantan gamının bakteriyel metabolizması sonucu üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin aşırı birikimi sorumlu tutulmuştur.

2.6.3. Disfaji Diyetinde Ulusal ve Uluslararası Rehberler

Diyetin, yutma güvenliği ve etkinliğini artıracak şekilde modifiye edilebilmesi için hastaya önerilecek sıvı kıvamı ya da besin yapısının doğru olarak tanımlanması oldukça önemlidir. Günümüzde diyet modifikasyonları tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir tedavi yaklaşımı olsa da, besin yapısı ya da sıvı kıvamında yapılan değişikliğin derecesi, özellikleri ve isimlendirilmesi konusunda ülkeler arasında ortak bir terminoloji bulunmamaktadır. Son 20 yıllık süreçte ulusal terminolojinin standardizasyonu amacıyla Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık başta olmak üzere birçok ülke besin yapısı ve sıvı kıvamının değiştirilmesine ilişkin kendi ulusal tanımlamalarını yayınlamıştır (68,69,119). Ancak bu rehberlerin yayımlandığı ülkelerde dahi bölgeden bölgeye kullanılan terimler farklılık göstermiştir. Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te Amerika, Birleşik Krallık ve Avustralya disfaji rehberlerinde sıvı viskozitesi ve besin yapısının değiştirilmesine yönelik oluşturulmuş tanımlar özetlenmiştir.

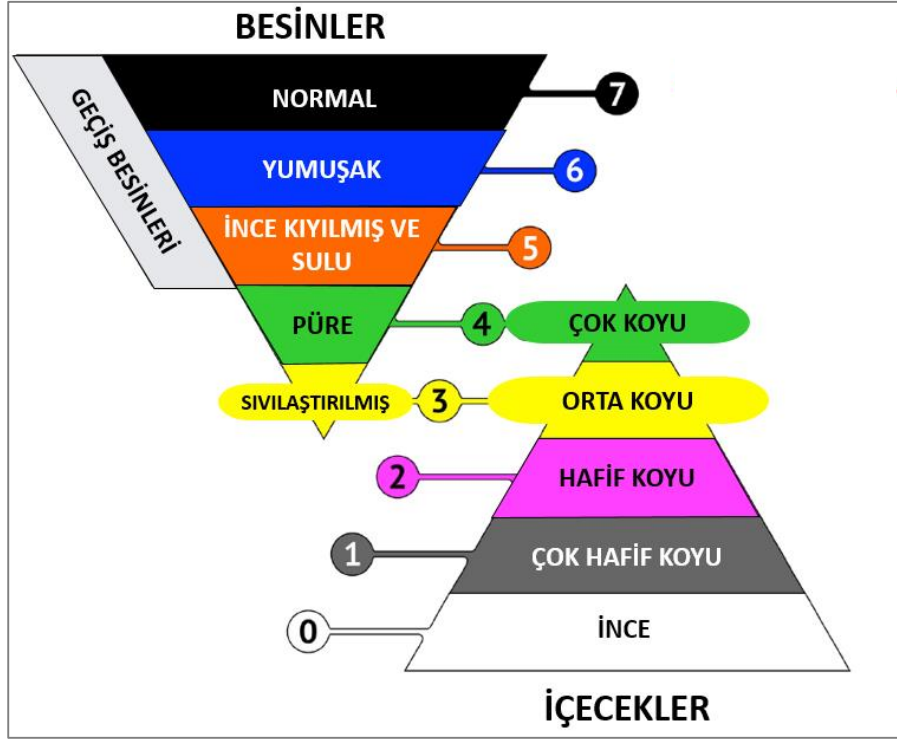
Tablo 2.2. Amerika, Birleşik Krallık ve Avustralya disfaji rehberlerinde sıvı viskozitesinin değiştirilmesine yönelik tanımlar.

Amerika	Avustralya	Birleşik Krallık
İnce	İnce	Normal
-	-	1. Aşama/Kendiliğinden koyu
Nektar	Düzey 150/Hafif Koyu	Şurup
Bal	Düzey 400/Orta Koyu	Kastırd
Puding	Düzey 900/Çok Koyu	Puding/3. Aşama

Tablo 2.3. Amerika, Birleşik Krallık ve Avustralya disfaji rehberlerinde besin yapısının değiştirilmesine yönelik tanımlar.

Amerika	Avustralya	Birleşik Krallık
Normal	Tam/Normal	Normal
3. Aşama/İleri düzey yutma becerisi	Yumuşak	Çatalla ezilmiş/yumuşak/Kıvam E
2. Aşama/Mekanik olarak değiştirilmiş yumuşak/doğranmış	İnce kıyılmış ve sulu	Önceden ezilmiş/Kıvam D
1. Aşama/püre	Püre/pütürsüz püre	Kalın püre/Kıvam C İnce püre/Kıvam B

Terminolojideki bu değişkenliğin hasta güvenliğini tehlikeye atması ve profesyoneller arası iletişimi zorlaştırması nedeniyle disfaji diyetlerinde standardizasyonun sağlanması ve ortak bir dil oluşturulması son yıllarda üzerinde en çok durulan konulardan biri haline gelmiştir. Bunun sonucunda yutma bozukluğu olan bireylerde (bebeklikten yetişkin döneme kadar) besin ya da sıvı kıvamının değiştirilmesine yönelik uluslararası standart bir terminolojinin ve global bir dilin geliştirilmesi amacıyla 2013 yılında “Uluslararası Disfaji Diyeti Standardizasyonu Girişimi” (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative, IDDSI) adı altında bir proje başlatılmış ve 2015 yılında tamamlanmıştır. Projenin sonucunda besin yapısı ve sıvı kıvamı için toplam 8 farklı düzey (0-7) içeren bir taslak hazırlanmıştır (Şekil 2.1) (67).



Şekil 2.1. Uluslararası Disfaji Diyeti Standardizasyonu (IDDSI) – besin ve sıvı kıvamının modifikasyonuna ilişkin düzeyler (Cichero ve ark. (67)’ndan alınmıştır).

Daha önce yayınlanan ve çoğunlukla yetişkin hastalara yönelik olan kılavuzların aksine bu düzeyler her yaş grubundan disfaji hastasında ve farklı kültürlerde kullanılabilir şekilde planlanmıştır. Oluşturulan kategoriler sayı, etiket ve renkli kodlarla tanımlanmış ve besin yapısı ya da sıvı viskozitesini test etmek için basit ölçüm yöntemleri (besinler için çatal testi, sıvılar için 10 ml enjektörden gravite-akış testi vb.) kullanılmıştır. Bu şekilde disfaji terminolojisinin hem hastalar hem de sağlık uzmanları, yemek servis elemanları ya da besin endüstrisindeki kişiler tarafından kullanılabilir ve anlaşılabilir olmaları sağlanmıştır. Terapötik etki gösteren viskozite düzeyinin ne olması gerektiğine ilişkin araştırmaların yetersiz olması nedeniyle, IDDSI taslağı oluşturulurken penetrasyon ve aspirasyon riskini azaltmak için sıvı kıvamının artırılmasının terapötik bir yarar gösterdiği anlayışı esas alınmıştır. Sıvı kıvamına ilişkin düzeyler belirlenirken klinik deneyimler, paydaşların oy birliği ve uzman görüşlerinden yola çıkılmıştır.

2.6.4. Hasta için Uygun Modifikasyon Düzeyine Karar Verilmesi

Disfaji hastalarında besin yapısının nasıl ve hangi derecede değiştirilmesi gerektiği konusunda literatür oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte özellikle katı, sert ve kalın besinlerin oral ve faringeal fazlardan sorunsuz bir şekilde iletilebilmesi için yeterli diş sayısı, daha çok sayıda ve daha uzun süre çiğneme ve daha fazla dil ve faringeal kas kuvveti gereklidir. Bu koşulları yeterince sağlayamayan hastalarda yeterli partikül büyüklüğüne getirilemeyen besin parçacıkları boğulma ve asfiksi riskini artırabilir. Özellikle yutma sonrası bolusun temizlenmesi için yeterli kas kuvvetine sahip olmayan hastalarda katı besinler oral ve faringeal kalıntı (özellikle vallekülada) riskine yol açabilir (98,99). Bu risklerin azaltılması için disfaji hastalarında besin yapısının çiğneme gerektirmeyecek ya da daha az çiğneme gerektirecek düzeye getirilmesi gereklidir.

Disfaji hastalarında genellikle yumuşak, püre, blenderize ve kohezif özellikteki (yutma sırasında sıvı ve katı bileşenlerin ayrılmadığı) besinler yutma kolaylığı sağlar ve yutma güvenliğini artırır ancak uygun besin kıvamının belirlenebilmesi için kapsamlı bir klinik yutma değerlendirmesi yapılmalı ve hastanın farklı yapıdaki besinlere olan toleransı incelenmelidir. Başlangıç olarak hastanın mevcut çiğneme becerisine en uygun ve en düşük katılık düzeyinden başlanmalı (örneğin sulandırılmış/koyu püre kıvamı vb.), katılık düzeyi kademeli olarak artırılmalıdır (püre- ince kıyılmış – yumuşak/ezilmiş – katı vb.) (19,20,67). Blenderize edilmiş ve sulandırılmış besinlerde enerji ve besin ögesi yoğunluğu katı besinlere göre azalabildiğinden, hastanın enerji ve besin ögesi alımı izlenmeli ve gerektiğinde besin zenginleştirilmesi yapılmalı veya modüler ürünler ve oral nütrisyon destek ürünleri ile besin alımı desteklenmelidir (87).

Disfaji hastalarında çift fazdan oluşan besinler (sebzeli-kıymalı çorba, taneli-sulu meyve püre vb.) konusunda da dikkatli olunmalıdır. Bu besinlerin içerisindeki katı kısım ağızda çiğnendiği sırada, sıvı kısım farinkse geçebilir ve aspirasyon riskine yol açabilir (97). Bu nedenle oral fazda bolusu etkili şekilde kontrol edemeyen ve aspirasyon riski olan hastalarda (nörolojik bozukluklar, yetersiz dil kuvveti ya da diş sayısı vb.) çift fazdan oluşan besinlerden kaçınılmalı ve mümkün olduğunca yapının homojen olması (blenderize etmek vb.) sağlanmalıdır.

Sıvı aspirasyonu olduğu belirlenen hastalarda uygun sıvı kıvamına karar verilmesi daha karmaşık bir süreçtir. Tedavide amaç yutma sonrası kalıntı riskine yol açmadan, penetrasyon ve aspirasyonu önleyen en uygun kıvamı hastaya önermektir. Disfajili hastalarda ince sıvıların aspirasyon için önemli bir risk etmeni olduğu ve sıvı kıvamı koyulaştıkça aspirasyon ve penetrasyon riskinin önemli oranda azaldığı iyi bilinmekle birlikte, bu terapötik etkiye yutma sonrası kalıntı riskindeki artış da eşlik etmektedir. Bu durum pratikte, hasta için yutma sonrası kalıntıya yol açmadan aspirasyon ve penetrasyonu engelleyen en uygun ve güvenli koyuluk derecesinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte literatürde en etkili ve güvenliği olduğu gösterilen ya da yutma fizyolojisini klinik anlamda etkileyen uygun viskozite aralıklarına veya viskozite harici diğer ölçülebilir özelliklere (dansite, akma gerilimi, yapışkanlık, kayganlık vb.) ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır (19,20).

Sıvı aspirasyonu olan hastalarda, yutma etkinliği ve güvenliği için kesin olarak destek gören belirli bir sayısal viskozite aralığı bulunmadığından, klinik uygulamalarda uygun kalınlık düzeyine çoğunlukla aspirasyonu önlediği belirlenen en düşük düzeyden başlanması ve aspirasyon bulguları kaybolana ya da aletsel ve klinik değerlendirmede yutma güvenliği gösterilene dek sıvı viskozitesinin kademeli olarak artırılması gerektiği önerilmektedir (20). Başlangıç için güvenilir sıvı düzeyine mutlaka aletsel bir yutma değerlendirmesi sonrası karar verilmelidir. Birçok hastada sıvıların nektar veya bal kıvamında koyulaştırılması, aspirasyonu önlemek açısından yeterli olmaktadır (120). Gereğinden fazla koyulaştırılmış (örneğin puding/kaşık kıvamı) sıvılar yutma sonrası kalıntıya bağlı aspirasyon riskine yol açabilmeleri ve hastalar tarafından tüketilebilirliklerinin düşük olması nedeniyle disfaji tedavisinde nadiren kullanılmaktadır. Bununla birlikte aspire edilmesi durumunda ince sıvılara oranla koyulaştırılmış sıvıların pnömoni veya akciğer hasarına yol açma riskleri daha yüksektir (121). Bu nedenle sıvıları aspire eden hastalarda aletsel değerlendirme ve klinik yutma değerlendirmesi baz alınarak mümkün olabilen en düşük koyuluk düzeyi ile başlanmalı ve koyuluk derecesi kademeli olarak artırılmalıdır.

Aletsel değerlendirme süresi sınırlı olduğundan elde edilen bulgular mutlaka öykü ve klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır. Bununla birlikte her bir disiplin modifiye edilen diyetin güvenliğini kendi perspektifinden değerlendirdiğinden, hasta için uygun sıvı kıvamına karar verilirken yalnızca aletsel değerlendirmeyi yapan

uzmanın değil, multidisipliner ekip üyelerinin tümünün modifiye edilen beslenme planı üzerinde hem fikir olmaları sağlanmalıdır. Yutma rehabilitasyonu sonrasında hastanın yutma işlevinde düzelme sağlandığında sıvı modifikasyonuna hemen son verilmemeli, sıvı düzeyi kademeli olarak (bir alt düzeye inilerek) azaltılarak tedaviye son verilmelidir (19).

Sonuç olarak, besin yapısı ve sıvı kıvamının modifiye edildiği diyetler diğer rehabilitasyon yöntemleri ile birlikte disfaji tedavisinin halen önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve her yaş grubunda uygulanabilen bir tedavi seçeneği olması nedeniyle son yıllarda konuya olan ilgi giderek artmış ve özellikle disfaji diyetinin standartlaştırılması adına önemli adımlar atılmıştır. Diyet modifikasyonlarının yutma fizyolojisi ve güvenliği üzerindeki etkilerine ilişkin araştırmalar giderek artsa da, yutma açısından uygun etkinliği ve güvenliği sağlayan besin yapısı ya da sıvı kıvamının ne olması gerektiği, kaç farklı düzeye ihtiyaç duyulduğu ya da mevcut kılavuzların ne kadar doğru ya da geçerli olduğu gibi soruların aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı ve kaliteli araştırmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Diyet modifikasyonlarının başarısı multidisipliner bir ekip çalışmasını ve hasta uyumunu gerektirmektedir. Hastaların tedaviye olan uyumlarının artırılması için tedavi öncesinde hasta ve yakınları, disfaji ekibinde görevli olan klinik diyetisyen tarafından diyetle yapılacak değişiklikler konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli, hastanın hidrasyon ve besin tüketimi düzenli aralıklarla takip edilmeli ve mutlaka eş zamanlı olarak yutma rehabilitasyonu uygulanmalıdır.

2.7. Oral İlaç Uygulamaları

İlaçlar, sistemik dolaşıma geçebilmeleri için farklı yollarla hastalara verilebilir (oral, parenteral, transdermal, nazal vb.). Bunlar arasında uygulama kolaylığı (hastaların kendi başına uygulayabilmesi) ve non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle ilaç uygulamalarında en çok tercih edilen yol oral yoldur. Oral yolla, aktif farmasötik bileşenler tablet, kapsül gibi katı dozaj formlarda veya şurup, efervesan, eliksir gibi sıvı formlarda verilebilir. Özellikle tablet ya da kapsül gibi katı oral dozaj formundaki ilaçlar üretim ve doz ayarlamaya kolaylığı, farklı salım profillerine göre ayarlanabilir

olmaları, düşük maliyet, yüksek dayanıklılık ve hasta açısından hazırlama gerektirmeme gibi birçok avantaja sahiptir (31).

Katı dozaj forma (tablet, kapsül vb.) getirilen aktif bileşenler, çoğunlukla doğrudan yutulur ve mideye iletilir. Midede gerçekleşen esas olay, dozaj form içinde bulunan ilacın dissolüsyonudur (çözünme). Bu işlem için mide, içerisindeki gastrik sıvılar ve enzimlerle birlikte geçici bir hazne ve karıştırıcı görevi görür. Midede gerçekleşen emilim genellikle önemsiz düzeydedir. İlaç emiliminin esas gerçekleştiği yer ince barsaklardır. Burada aktif bileşenler tamamen çözünür, emilim yüzeyinden geçer, kan dolaşımına katılır, hücre ve dokulara taşınır, metabolize edilir, son olarak vücuttan uzaklaştırılır. Ancak katı oral dozaj formların içerisindeki aktif bileşenlerin yeterli farmakolojik etkiyi gösterebilmesi için ilacın doğru zamanda salınması ve esas emilim bölgesine ulaşmaları şarttır. Bu süreçte, ilaç salımını engelleyebilecek herhangi bir etken, ilacın biyolojik etkisini de olumsuz yönde etkileyebilir (61,122).

İlaç salımını etkileyen iki temel fiziko-kimyasal özellik vardır. Amidon ve ark. (123) tarafından 1995 yılında geliştirilen Biyofarmasötik Sınıflama Sistemi'ne [Biopharmaceutical Classification Scheme (BCS)] göre bu temel özellikler "çözünürlük" (dissolüsyon) ve "intestinal permeabilite"dir. Bu kriterlere bağlı olarak ilaçlar başlıca dört grupta sınıflandırılır:

- Sınıf I: Yüksek çözünürlük, yüksek permeabilite (genellikle iyi emilebilen bileşikler),
- Sınıf II: Düşük çözünürlük, yüksek permeabilite (çözünürlük hızına bağlı emilim),
- Sınıf III: Yüksek çözünürlük, düşük permeabilite (permeabilite hızına bağlı emilim),
- Sınıf IV: Düşük çözünürlük, düşük permeabilite (çok düşük oral biyoyararlılık).

İlacın salım sürecinin en kritik aşamalarını oluşturan çözünürlük ve emilim, hem ilacın kendi özelliklerinden (dozaj form, solubilité, pKa, molekül ve partikül büyüklüğü, hidrofobisite, hidrojen bağlama kapasitesi, kristal form, kimyasal stabilite vb.) hem de fizyolojik ortamdan (gastrointestinal sistemdeki sıvıların pH'sı, hacmi, enzim aktivitesi, safra tuzları, motilité, mide boşalma hızı vb.) etkilenir. Bir ilacın çözünürlüğü ya da emilim yüzeyinden geçiş özellikleri, ilacın formülasyonunda

yapılacak değişikliğin (üretim veya uygulama sırasında) organizmada nasıl bir etki yapabileceğinin ya da besinlerle birlikte alındığında ilacın etkinliğinin nasıl değişebileceğinin kestirilmesine olanak sağlar (122,124).

İlaç taşıyıcı sistemlerin farmakokinetiğini teorik olarak anlayabilmek ve ilaç geliştirme sürecinde ilacın performansını ve kalitesini ölçebilmek için çoğunlukla insan vücudundaki koşulları taklit eden in vitro deneylerden yararlanır (123,125). İn vitro çözünme hızı çalışmalarının temel amacı, ilacın in vivo'daki (mide, barsaklar, kan, doku vb.) dozaj şeklinin performansını tahmin etmektir. Bu yöntem ilk bakışta kullanışlı ve pratik olarak görünse de, organizmada tam olarak gerçekleşen olayları birebir yansıtmaz. Örneğin, mide ve barsak hidrodinamiğini detaylı olarak çalışabilmek için prensipte bir model geliştirilebilir ancak mide ve barsaklardaki geometri ve akış hızları ve/veya in vivo hız alanına ilişkin kesin bir bilginin elde edilmesi zordur (126). En yaygın kullanılan in vitro yöntem dissolüsyon testleridir. Bu test balonda çalkalama yöntemi ya da Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (USP) aparatı I (sepet) ve II (pedal) kullanılarak gerçekleştirilebilir (127,128). Bu yöntemde öncelikli olarak ilaç formülasyonu, insan vücudundaki sıvıları temsil eden bir dissolüsyon ortamına yerleştirilir. Sonrasında balon, orbital bir çalkalayıcıda veya USP aparatında olduğu gibi pedal/sepet kullanılarak çalkalanır. Periyodik olarak çalkalama kabının içerisinden örnek alınır. Alınan örneklerdeki ilaç konsantrasyonu genellikle ultraviyole spektrofotometre ile ölçülür ve zaman-ilaç konsantrasyonu grafiği çizilir. Deneyler genellikle yüksek karıştırma hızında gerçekleştirilir ancak bu tip bir karıştırma hızı mide ya da barsakların gerçek hidrodinamiğinden farklı olabileceğinden, akış koşulları arasındaki bu farklılık ilaç salım mekanizmasını doğrudan etkileyebilir (127,129). Ayrıca standart dissolüsyon testleri, çoğunlukla ilacın gastrik ya da intestinal sıvılarda dissolüsyonu üzerine odaklandığından ve genellikle esnemeyen, gözeneksiz bir kap içerisinde yapıldığından, intestinal emilim genellikle hesaba katılmaz ya da birebir taklit edilemez (130).

Değişken ve karmaşık olan gastrointestinal kanal fizyolojisini daha iyi taklit edebilmek için bazı alternatif dissolüsyon ortamları ve yöntemleri de geliştirilmiştir (130–133). Bunlar arasında diyaliz membran yöntemi, ilaç taşıyıcı sistemlerde in vitro salım testi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisidir (130,133). Bu yöntemde ilaç taşıyıcı sistemin süspansiyonu, salım ortamından bir diyaliz membranı

ile ayrılır. Belirli aralıklarla salım ortamından örnek alınarak, diyaliz membranından, salım ortamına diffüze olan aktif farmasötik bileşenlerin miktarı tayin edilir. Diyaliz torbasının tamamen batmasını sağlayabilmek için her örnek alımında, salım ortamından çekilen sıvı miktarı kadar salım ortamına ekleme yapılır. Deney süresince diyaliz membran torbasının içerisindeki süspansiyon miktarı sabit bırakılır. Bu torba, içerisindeki sıvı hacminden çok daha fazla hacim içeren ikinci bir konteynır içerisinde asılı bırakılır. Çökmenin engellenmesi için genellikle manyetik karıştırıcı kullanılır. Bu yöntem optimum sonuçlar için USP aparatı 1 gibi diğer in vitro çözünme hızı testleri ile birlikte de kullanılabilir (133).

2.7.1. Disfaji Hastalarında Karşılaşılan Zorluklar

Oral katı dozaj formundaki ilaçların etki gösterebilmesi için öncelikli şart hastanın güvenli bir yutma işlevine sahip olmasıdır. Genellikle 12 yaş üzerinde katı oral dozaj formların yutulmasının güvenli olduğu varsayılır (134). Ancak disfajisi olan hastalarda yaştan bağımsız olarak aspirasyon ya da penetrasyon riski nedeniyle katı dozaj formundaki ilaçların yutulması riskli olabilir (32).

Oral katı dozaj formunda ilaç uygulaması konusunda en sık sorun yaşanan iki grup pediatrik ve geriatrik popülasyondur (27,135,136). Çocuk ve adölesanlar, farinks çapının daha dar olması ve orofaringeal kas yapısının henüz tam olgunlaşmamış olması nedeniyle tablet ve kapsülleri yutmakta yetişkinlere göre daha fazla zorlanır (27,137,138). Bununla birlikte kullanılan ilaç sayısının yaşla birlikte artma eğiliminde olması ve pediatrik popülasyon için üretilen ilaçların çoğunlukla likit ya da süspansiyon formunda olması, tablet yutma deneyiminin yetişkin ya da yaşlılara göre daha az olmasına ve daha fazla zorlanmalarına neden olur (26,28–30). Pediatrik olduğu gibi yaşlı bireylerde (65 yaş ve üzeri) de yetişkin popülasyona göre (18-60 yaş) ilaç tedavisinin uygulanması daha karmaşık ve zordur. Yaşlılarda genellikle birden fazla kronik hastalığın birlikte görülmesi, çoklu ilaç kullanımına (polifarmasi) neden olur (139,140). Çoklu ilaç kullanımı ve reçete edilen ilaçların çoğunlukla tablet ya da kapsül formunda olmasına ek olarak, yaşlı bireylerde oral yolla ilaç alımında karşılaşılan en önemli sorun disfajidir (28,32). Bu sorun, ilacın yutarken takılması ya da aspire edilmesi, tedaviye uyumun azalması ve uygun olmayan tedavi sonuçlarını beraberinde getirir (32,141).

Bugüne kadar farklı çalışma ortamları (hastaneler, eczaneler, aile hekimlikleri vb.) ve farklı yaş gruplarında (çocuk, yetişkin, yaşlı vb.), anket ya da görüşme yoluyla katı dozaj formundaki ilaçları yutma açısından zorluk yaşayan bireylerin saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların sonuçlarına göre aile hekimliğine başvuran yetişkin ve yaşlı bireylerde bu oran %38 (28), tüm yaş gruplarında %26 (30), eczaneye başvuran yetişkin bireylerde %16,5-22,4 (26,29) ve yaşlılarda %7,8-14,8 (32,33,142), bağımsız yaşayan yaşlı bireylerde %14-45 (13,31,143) ve yaşlı bakımevlerinde kalan yaşlılarda %15 olarak saptanmıştır (34). Ayrıca, disfajisi olan yaşlı bireylerde katı dozaj formundaki ilaçları yutma güçlüğü görülme oranının, disfajisi olmayan bireylere göre yaklaşık 3,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Bu sonuçlar, ayaktan tedavi edilen hastaların önemli bir kısmında ilaçları yutmanın önemli bir sorun olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmalarda ayrıca, katı oral dozaj formundaki ilaçları yutma zorluğunun genellikle ilaç alma zamanının geciktirilmesi/doz atlanması, dozaj formun değiştirilmesi (tabletlerin kırılması ya da ezilmesi, kapsüllerin açılması vb.) ya da ilaç kullanımının tamamen bırakılması ile sonuçlandığı ve özellikle yutma güçlüğünün eşlik etmesi ile hastanın tedaviye uyumunun daha fazla sınırlandığı gösterilmiştir (28,29).

2.7.2. Disfaji Hastalarında Katı Oral Dozaj Formun Modifikasyonu

Yutma güçlüğü olan bireyler aspirasyon, takılma ya da yutarken ağrı hissi gibi nedenlerle genellikle bütün haldeki tablet ve kapsülleri yutmaktan kaçınır (144). Bu hastaların tedavisinde öncelikli amaç yeterli beslenme ve hidrasyon olduğundan, hastaların oral yolla verilen ilaçları uygun şekilde alıp almadığı ya da ilaçları alırken yaşadığı zorluklar genelde göz ardı edilmektedir. Katı oral dozaj formun yutamayan hastalarda şurup, efervesan ya da süspanse olabilen tabletler gibi likit formdaki ilaçların kullanımı, farklı bir uygulama yolunun tercih edilmesi (parenteral, topikal vb.), ağızda çözünen tabletler ya da mini-tabletler gibi alternatifler düşünülebilir. Ancak klinikte her zaman alternatif bir dozaj formun (maliyet vb. nedenlerle) ya da uygulama yolunun bulunması veya kullanılması mümkün olmayabilir (26). Örneğin katı dozaj formu yutmakta zorluk yaşayan hastalarda oral likit dozaj formların kullanımı bir alternatif olarak görülebilir ancak disfajili bireylerde sıvı aspirasyonu

sıklıkla görülür ve aspirasyon varlığında likit formların pratikte uygulanması mümkün değildir (19,20,26,144). Yutma tamamen bozulduğunda ise ilaçların tüple verilmesi gerekebilir.

Disfaji hastalarına ilaçların verilmesini kolaylaştırmak için klinikte en yaygın kullanılan yöntem hastanın kendisi ya da bakımından sorumlu kişiler tarafından tabletin ezilmesi ya da kapsülün açılması ve toz halindeki ilacın bir miktar besin (yoğurt, jöle, marmelat, puding vb.) ya da kalınlaştırılmış içeceklerle birlikte verilmesidir (28,34–38,145,146). Ancak bir ilacın güvenliği ve etkinliği yalnızca prospektüsünde yazan bilgiler doğrultusunda uygulandığında garanti edilebilmektedir. Dolayısıyla ürün etiketinde belirtilmediği sürece dozaj formun modifiye edilmesi, ilacın lisanssız kullanıma neden olmaktadır (31). Bununla birlikte ilaçların ezilmesi ya da kapsülün açılması ve toz haline getirilen ilacın besin ya da farklı içeceklere karıştırılarak verilmesi hasta uyumunu (acı tat vb. nedeniyle), ilacın biyofarmasötik özelliklerini ve terapötik sonuçlarını etkileyebilmekte, ilacın etkinliğini sınırlandırabilmekte ya da toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (28,34,42–49,147–149). Özellikle dar terapötik aralığa sahip olan (warfarin, carbamazepine, digoxin, lithium, theophylline vb.), gastrointestinal kanal mukozasını irrite eden, modifiye (ya da kontrollü, sürekli) salım özelliği olan (naproxen, nifedipine, verapamil gibi) ve hormonal, steroid bazlı, sitotoksik ve teratojenik özelliğe sahip olan herhangi bir ilacın modifiye edilmesi bu riskleri daha da artırmaktadır (45,150–153). Bazı durumlarda ezme ya da kaba transfer etme sırasında meydana gelen kayıplar da sub-terapötik ilaç düzeylerine yol açabilmektedir (38). Tablo 2.4'te katı oral dozaj formların modifiye edilmesine ilişkin olası riskler özetlenmiştir (136).

Tablo 2.4. Katı dozaj formun modifiye edilmesine ilişkin olası riskler (Lau ve ark.136)'ndan alınmıştır.

Sorunlar/riskler	Sonuç
İlacın etkinliğinin değişmesi ya da yan etkilerin gözlenmesi	
<i>Modifiye-salim özelliğinin bozulması</i>	<ul style="list-style-type: none"> • İlacın dissolüsyon ve emilim hızı/oranı artar • Supra-optimalden ve sub-terapötik düzeylere kadar kan düzeylerinde dalgalanma olasılığı artar • Modifiye-salim dozaj formların ezilerek verilmesi ölümlü sonuçlanabilir
<i>İlacı hastadan ya da hastayı ilaçtan korumak için dizayn edilen koruyucu kaplamanın bozulması (örneğin enterik film kaplama ve mide)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • İlacın midede yıkıma uğraması nedeniyle sub-terapötik kan düzeyleri nedeniyle etkinliğin azalması • İlacın mideyi irrite etmesi nedeniyle yan etkilerin ortaya çıkması
Hatalı dozajlama	<ul style="list-style-type: none"> • Yetersiz ya da düzensiz dozda ilaç alımı
<i>Tabletin kırılması/ezilmesi, kapsülün dökülmesi, başka kaba transferi, tüpe yapışması vb. nedenlerle oluşan kayıplar (%3-30)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik olarak önemli olabilir • Terapötik aralığı dar olan ilaçlarda ya da duyarlı hastalarda önemli olabilir
Hatalı uygulama	<ul style="list-style-type: none"> • Çapraz bulaş riski
<i>Tablet ezmek için kullanılan araç-gereçlerin temizlenmeden tekrar kullanılması</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Besin-ilacı etkileşimi
<i>Besin ya da içeceklerle birlikte karıştırma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Karıştırılan besin ya da içeceğin tamamen tüketilmemesi nedeniyle kayıplar
Hatalı uygulama yolu	<ul style="list-style-type: none"> • Oral ve damar yoluyla enjektörlerin yanlışlıkla karıştırılması
<i>Ezilmiş tabletin enteral beslenme tüpü ile doğrudan verilmesi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Oral yolla verilmesi gereken ilaçların İV olarak verilmesi • Beslenme tüpünün tıkanması • Tabletin çok ince bir toz haline getirilip suda çözülürldükten sonra verilmesi ve her uygulama sonrası su ile tüpün yıkanması gereklidir.

Tablo 2.4. (Devamı) Katı dozaj formun modifiye edilmesine ilişkin olası riskler (Lau ve ark.136)'ndan alınmıştır.

Sorunlar/riskler	Sonuç
Mesleki maruziyet <i>Dozaj form değiştirilirken ilaç partiküllerine doğrudan elle temas etme ya da solunum yoluyla maruz kalma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tıbbi personelin toksik ilaçlara maruz kalma riski • Bunun sonucunda kısırlık, düşükler, ölü doğumlar, antibiyotik hassasiyeti, kontakt dermatit vb.
Yasal durumlar <i>Üretici firma tarafından ilacın modifiye edilebilir olmadığı belirtilmediği sürece yapılan işlem ilacın onaylamış kullanılabilirlik alanı dışında kullanımına neden olur</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Oluşan yan etkilerden reçeteyi yazan ya da uygulayan sağlık personeli sorumludur

Katı oral dozaj formların modifikasyonu üzerine literatürde yapılmış birçok araştırma bulunmaktadır. Avustralya’da yaşlı bakım evlerinde yapılan bir çalışmada 1207 ilaç uygulamasından %34’ünde en az bir ilacın modifiye edildiği ve modifiye edilen ilaçların %17’sinde değişikliğe bağlı toksisite, yetersiz etkinlik, güvenlik ve stabilite sorunlarının olabileceği tespit edilmiştir (38). Bakım evinde kalan toplam 2108 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada modifiye edilmemesi gereken ilaçların ne sıklıkta ezilerek ve besin/içeceklerle karıştırılarak verildiği incelenmiş ve hastaların %10’unda en az bir hatalı ilaç uygulamasının (ezme/kırma vb.) yapıldığı ve %23’ünde en az bir ilacın besin/içeceklerle karıştırılarak verildiği saptanmıştır (146). Birleşik Krallık’ta mental hastalığı olan yaşlıların kaldığı iki bakım evinde oral yolla alınan ilaçların %25’inin formunun değiştirilerek hastalara verildiği, bu uygulamaların %44’ünün reçeteyi yazan kişi tarafından belirtilmediği ve %4,5’inin üretici tarafından kontra-endike olarak belirtildiği saptanmıştır (36). Hastane ortamında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Haw ve ark.’nın (40) bir hastanenin psikiyatri servisinde yaptıkları çalışmada, hastaların %30’unda tabletlerin ezilerek ya da kapsüllerin açılarak hastalara verildiği ve en sık yapılan ilaç uygulama hatasının ilaç modifikasyonları olduğu saptanmıştır. Avustralya’da 97 sağlık kuruluşunun %79’unda hemşirelerin yutmayı kolaylaştırmak için ilaçların formunu değiştirerek hastalara verdikleri, ayrıca hastanelerin %8’inde modifiye salımlı, %11’inde ise dar terapötik indekse sahip ilaçların da ezilerek verildiği belirlenmiştir (145). Fransa’da geriatri servislerinde yapılan daha güncel bir çalışmada ise hastaların yaklaşık %23’ünde ilaçların formu değiştirilerek verildiği saptanmıştır (154). Bu çalışmaların çoğunda disfajisi olan ve olmayan hastalarda, oral yolla verilen ilaçların modifiye edilme sıklığı da karşılaştırılmıştır. Buna göre dozaj form modifikasyonlarının en önemli nedeninin yutma güçlüğü olduğu ve disfajisi olan hastalarda, katı oral dozaj formundaki ilaçlarda uygulama hataları ve modifikasyon sıklığının, disfajisi olmayan hastalara göre 2-4 kat yüksek olduğu saptanmıştır (39–41,154). Ayrıca dozaj form açısından hatalı reçete yazımının disfajisi olan hastalarda daha sık yapıldığı ve bu hastaların daha sık aspirasyon bulgusu gösterdiği belirlenmiştir (41). Tüm bu sonuçlar, özellikle disfajinin sık görüldüğü hastanelerin geriatri ve psikiyatri servislerinde ve yaşlı bakım evlerinde, her 10 hastanın yaklaşık 2-8’inde katı oral dozaj formundaki ilaçların sağlık personelleri tarafından uygunsuz olarak değiştirildiğine ve disfaji

varlığında hatalı ilaç uygulama (tabletlerin ezilmesi, kapsüllerin açılması, besin ya da kalınlaştırılmış içeceklerle verilmesi vb.) riskinin arttığına işaret etmektedir.

2.8. Dozaj Form Modifikasyonu ve Besin-İlaç Etkileşimi

Oral katı dozaj formların farmakolojik etkilerini gösterebilmesi için ilacın doğru zamanda salınması ve emilimin gerçekleştiği esas bölgeye uygun şekilde ulaştırılması gereklidir. Bu nedenle, ilaç salımını değiştirebilecek ya da engelleyebilecek herhangi bir etken, ilacın biyolojik etkisini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

2.8.1. İlaçların Besinlerle Karıştırılarak Verilmesi

Besinlerin, insan fizyolojisinde değişikliklere yol açarak, ilacın farmakokinetiğini, özellikle de emilim hızı ve oranını etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Bu durum “besin-ilaç etkileşimi” olarak isimlendirilmektedir. Bu etkileşimin altında yatan birçok mekanizma bulunmakla birlikte, etkili olan başlıca mekanizmalar aşağıdaki gibi özetlenebilir (61,155–158):

- Besinin, ilaçla doğrudan fiziksel ya da kimyasal olarak etkileşimi,
- İlacın dozaj formundan salımında değişim,
- Mide boşalmasında gecikme,
- Safra akışının ve lenfatik taşınmanın uyarılması,
- Gastrointestinal sıvıların pH'sında değişim,
- Gastrointestinal kanal viskozitesinde artış,
- Splanjik ve hepatik kan akışında artış,
- İlacın luminal metabolizmasında değişim,
- İntestinal florada değişim,
- İlaç metabolizmasında görevli taşıyıcı ve enzimlerin inhibisyonu.

Besinlerin post-prandiyal insan fizyolojisinde meydana getirdiği bu değişikliklere ek olarak ilacın kendine ait özellikleri (dissolüsyon ya da permeabilite) ya da uygulama şekli (ezme, kapsülü açma vb.) de besin-ilaç etkileşimini değiştirebilir. Bununla birlikte besinlerin besin ögesi (protein, yağ, karbonhidrat ya da posadan zengin olması vb.), enerji içeriği (yüksek, düşük enerjili öğünler vb.), sıcaklık, hacim ve pH gibi özellikleri de farklılık gösterebildiğinden, her birinin ilacın gastrointestinal

kanaldan geçiş süresi, luminal dissolüsyonu, permeabilitesi ve sistemik dolaşımdaki düzeyleri üzerindeki etkileri değişebilir (156,159). Gastrointestinal fizyoloji en çok öğünün yağ ve enerji içeriğinden etkilendiğinden, yüksek yağlı ve enerjili öğünlerin ilaç biyoyararlanımı üzerindeki etkileri daha yüksektir (156,158).

Besin ilaç etkileşimi her ilaç için geçerli olmamakla birlikte, bireyden bireye farklılık gösterebilir ya da etkileşim düzeyi her zaman klinik açıdan önemli olmayabilir. Besinlerin ilaçların biyoyararlılığı üzerindeki etkisi genellikle ilaç öğünle birlikte ya da öğünden kısa bir süre sonra verildiğinde daha fazladır (tetrasiklinler, indinavir ve bifosfanatlar). Bazı ilaçlar için, besinlerin ilacın farmakokinetiğinde yaptığı değişiklikler, ilacın klinik etkisinde önemli bir değişime yol açmayabilir (pravastatin, fenoksimetilpenisilin, furosemid vb.). Bazı ilaçlarda ise tam tersine besinlerle etkileşim ilacın biyoyararlılığını artırabilir (albendazole, griseofulvin, saquinavir vb.). Bu artış genellikle istenen bir durum olsa da bazen ciddi toksisitenin oluşmasına yol açabilir (halofantrine vb.). Dar terapötik indekse sahip ilaçlarda ise (hidralazine, takrolimus, karbamazepin vb.) az düzeydeki bir besin-ilaç etkileşimi dahi biyoyararlılığın önemli oranda azalmasına neden olabilir (160). Biyofarmasötik Sınıflama Sistemi'ne göre Sınıf I'de (yüksek çözünürlük, yüksek permeabilite) yer alan hızlı salımlı ilaçlarda besin-ilaç etkileşimi daha az olasıdır. Bu tip ilaçların emilimi genelde pH ya da bölgeden bağımsız olduğundan, dissolüsyondaki değişikliklerden daha az etkilenir (161). Diğer üç sınıfta yer alan (BCS Sınıf II, III ve IV) hızlı salımlı ilaçlar ve modifiye salım özelliğine sahip tüm ilaçlarda besin-ilaç etkileşiminin, ilacın in vivo dissolüsyonu ya da emilimi üzerindeki etkilerini değerlendirmek daha karmaşıktır ve test koşullarında biyoyararlılık-biyoeşdeğerlik çalışması yapılmadan karar vermek mümkün değildir (158). Bununla birlikte “negatif besin etkisi” en çok BCS Sınıf III'te yer alan (yüksek çözünürlük, zayıf permabilite) ilaçlarda izlenmektedir (162).

İlaçların öğünle birlikte ya da sonrasında alınması ilaçların biyoyararlılığı üzerinde daha belirgin bir etki yaratsa da, yutmayı kolaylaştırmak amacıyla kırılan ya da ezilerek toz haline getirilen konvansiyonel salımlı ilaçların az miktarda (genellikle 1 veya 2 yemek kaşığı [15-30 mL] yoğurt, reçel/marmelat, puding, bal ve meyve püresi) besinle birlikte verilmesinin ilacın stabilitesi, dissolüsyonu ve emilimi üzerindeki klinik etkilerinin önemsiz olduğu bildirilmiştir (42,45,163–169). Ancak

etkileşim potansiyeli ve biyoyararlanımdaki değişkenlik her zaman göz ardı edilememektedir. Örneğin bir antikonvülsan olan fenitoin tabletlerinin, elma püreye kıyasla pudingle birlikte verilmesi durumunda emiliminin azaldığı saptanmıştır (170). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda antienfektif bir ajan olarak kullanılan enterik kaplı didanozin topçukları yoğurt veya elma püresiyle birlikte karıştırıldığında ilacın biyoyararlılığının azaldığı (%20-25) gözlenmiştir (171). Enterik kaplı duloksetin topçukları elma püresi ve elma suyu ile karıştırıldığında olumsuz bir etki görülmezken, çikolatalı pudingin enterik kaplamayı bozarak ilacın stabilitesini bozduğu belirlenmiştir (43). Bir başka çalışmada ise irritabl barsak sendromu olan hastalarda konstipasyon tedavisinde kullanılan tegaserod tabletleri ezilerek elma suyu ile birlikte karıştırıldığında dissolüsyonun olumsuz olarak etkilenmediği ancak süt, yoğurt, portakal suyu, elma püresi ve çikolatalı fındık ezmesi ile karıştırıldığında ilacın çözünürlüğünün kabul edilebilir olmadığı saptanmıştır (49). Bu olumsuz etkiler çoğunlukla besinin pH'sı ya da besin ögesi içeriğine (posa, kalsiyum, protein vb.) atfedilmiştir. Sonuç olarak, yutmaya yardımcı olmak açısından ilaçlarla birlikte az miktarda verilen yardımcı besinlerin, ilaçların biyoyararlılığı üzerindeki etkileri ayrı ayrı değerlendirilmeli, genelleme yapılmamalı ve bu uygulamalar konusunda dikkatli olunmalıdır.

2.8.2. Viskozitenin İlaç Salımı Üzerindeki Etkileri

İlacın disintegrasyonu ve dissolüsyonunu etkileyen en önemli parametrelerden birisi de viskozitedir. Bu etkinin altında yatan olası mekanizmalara ilişkin çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Buna göre mide ya da salım (dissolüsyon) ortamının viskozitesinin artması, ilacın gastrointestinal sıvılarla karışmasını (tabletin ıslanarak çözünmesi) önleyen fiziksel bir bariyer oluşturmakla birlikte, mide boşalması ve/veya intestinal geçiş süresi uzamasına, disintegrasyon ve dissolüsyon hızının azalmasına ve intestinal membrandan visköz lümene ilaç moleküllerinin difüzyonunun yavaşlamasına neden olmaktadır (51,53,54,56,162,172–176). Besin ya da kalınlaştırıcı ajanlarla mide (salım ortamında) artan viskozitenin ilaç salımı üzerindeki olumsuz etkileri özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlar için klinik açıdan önemli olabilir (58,177). Bu ilaçlar için emilimin gecikmesi, ilacın terapötik etki gösterebilmesi için kan dolaşımına yeterli miktarda geçememesine neden olur.

İlaç endüstrisinde sürekli-salım özelliği kazandırılmak istenen katı dozaj formülasyonlara nişasta ya da ksantan gamı gibi polimerlerin eklenmesi de bu sonuçları destekler niteliktedir (113,178–182). Bu polimerler, tablet formundaki ilaçlara eklendiklerinde, hidrofilik özellikleri sayesinde suyu çekerek jel oluştururlar. Ortama salınırken jel katmandan geçmek durumunda kalan ilacın dissolüsyon süresi uzar, kontrollü (sabit bir hızda sürekli salım yapan sistemler) bir şekilde salımı sağlar ve etki süresi (plazmada sabit bir düzeyde kalma süresi) uzatılır.

2.8.3. İlaçların Kalınlaştırıcı Ajanlarla Birlikte Verilmesi

Mide ya da salım ortamı viskozitesinin artırılması ile hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak ilacın disintegrasyonu ve dissolüsyonunun anlamlı olarak azaldığı çalışmalarla ortaya konulmuş olsa da, disfajili hastalarda olduğu gibi ilaçların kalınlaştırıcı ajanlarla “birlikte verilmesinin” (örneğin, az miktarda kalınlaştırılmış su veya içecek) ilaç salımı üzerindeki etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur (44,45,183).

Literatürde, kıvam artırıcılarla birlikte verilmesi durumunda biyoyararlılık açısından en fazla etkilenen ilaçların BCS Sınıf I (yüksek çözünürlük, yüksek permeabilite) ve Sınıf III (yüksek çözünürlük, düşük permeabilite) grubunda yer alan ilaçlar olduğu bildirilmiştir (58). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda kıvam artırıcı ile birlikte alınan katı oral dozaj formundaki ilaçların çoğunlukla *in vitro* koşullardaki çözünürlüğü değerlendirilmiştir (44,45). Manrique ve ark.’nın (45) yaptıkları *in vitro* çalışmada, disfaji tedavisinde kullanılan 5 farklı kalınlaştırıcı ajan ile 3 farklı koyuluk düzeyinde (nektar/bal ve puding kıvamında) su örnekleri hazırlanmış ve ezilerek toz haline getirilen atenolol tabletinin koyulaştırılmış su içerisindeki çözünürlüğü incelenmiştir. Çalışmanın sonunda türünden bağımsız olarak tüm kalınlaştırıcı ajanların atenololün çözünürlüğünü önemli oranda sınırladığı ve özellikle ksantan gamı içeren kıvam artırıcıların orta koyuluk düzeyinde (bal kıvamı) dahi ilacın çözünürlüğünü geciktirdiği saptanmıştır. Amerika’daki Besin ve İlaç Dairesi FDA, dissolüsyon testlerinde hızlı salımlı ilaçlar için prospektüste belirtilen ilaç miktarının en az %85’inin 30. dakikada simüle edilmiş gastrik sıvıya geçmesi gerektiğini bildirmiştir (184). Belirtilen çalışmada ise modifiye mısır nişastası, keçi boynuzu gamı ya da guar gamı ile yalnızca puding (en üst koyuluk) düzeyinde hazırlanan örneklerde

bu koşulun sağlanamadığı ancak ksantan gamı ile hazırlanan örneklerde çok daha düşük konsantrasyonlarda (nektar/bal kıvamı) dahi 30. dakikadaki atenolol salımının %85'in altında olduğu belirlenmiştir (45). Bu sonuçlar in vitro koşullarda kıvam artırıcıların ilaç salımı üzerindeki etkilerinin, kullanılan kıvam artırıcının türüne ve viskozite düzeyine bağlı olarak değiştiğini ve buna göre en düşük salım hızının ksantan gamı ile hazırlanan örneklerde ve/veya en yüksek viskozite düzeylerinde (puding kıvamı) olduğunu göstermiştir. Özellikle ksantan gamının sıvı aspirasyonu olan hastalarda, aspirasyonu önlemek için sıklıkla kullanılan terapötik sıvı düzeylerinde (nektar/bal) de ilaç salımı için önemli bir bariyer olduğu belirlenmiştir.

Aynı araştırma grubu tarafından yapılan daha güncel bir çalışmada ise çocuk ve yetişkinlerde en sık kullanılan ilaçlardan biri olan, farklı dozaj formları bulunan (tablet, efervesan, süspansiyon, eliksir) ve yutma açısından en fazla zorluk yarattığı bildirilen ilaçlardan biri olan parasetamol (asetaminofen) kullanılmıştır (44). İlaçlarla birlikte karıştırılacak olan su örnekleri ksantan gamı ile en üst koyuluk düzeyinde (puding kıvamı) hazırlanmıştır. Çalışmada öncelikle hazırlama tekniğinin (kıvam artırıcıyı karıştırma sırası ve karıştırma şekli) ilaç salımına etkisine bakılmıştır. Buna göre 3 farklı yöntem karşılaştırılmıştır: (a) klinikte sık kullanılan standart yöntem (kıvam artırıcı + su, daha sonra ezilmiş tablet eklemesi), (b) ezilmiş tablet + su, daha sonra kıvam artırıcı eklemesi, (c) ezilmiş tablet + kıvam artırıcı, daha sonra su eklemesi. Bir önceki çalışmadan farklı olarak kıvam artırıcının aynı ilacın efervesan, eliksir ve süspansiyon formlarının salımı üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Çalışmanın sonunda kıvam artırıcı eklenmesiyle, karıştırma şekli (manüel/mekanik) ya da ekleme sırasından bağımsız olarak tüm dozaj formlarının simüle edilen gastrik sıvıya salım hızının azaldığı belirlenmiştir. Normal suda çözdürülen tabletle karşılaştırıldığında (%98), kıvam artırıcı eklenmiş suya, ezilmiş tabletin karıştırılmasıyla hazırlanan örnekte (klinikte sık uygulanan standart yöntem) 30 dakika sonunda asetaminofenin yalnızca %36,3'ünün gastrik sıvıda çözülmüş halde olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bununla birlikte FDA'nın dissolüsyon testi için belirlediği çözünme hızına (30 dakika içinde en az %85) üçüncü saatin sonunda dahi ulaşamadığı gözlenmiştir. İlacın diğer formları (efervesan, eliksir ve süspansiyon) içerisine eklenen kıvam artırıcının etkisi incelendiğinde, kıvam artırıcının eklenmesiyle 30 dakika sonunda gastrik sıvıya salım hızının en fazla eliksir ve

süspansiyon formlarında azaldığı (sırasıyla %13,6 ve %12,0), en yüksek salım hızının ise efervesan+kıvam artırıcı ile hazırlanmış örnekte sağlandığı (%50,8) belirlenmiştir. Bu sonuçlar yutma güçlüğü yaşayan hastalarda en sık yapılan klinik uygulamada (tabletin ezilerek koyulaştırılmış suyla karıştırılması) ilaç çözünürlüğünün ve salım hızının önemli oranda azaldığını ve aynı ilacın farklı formülasyonlarında da durumun benzer olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, bu sonuçların doğrulanabilmesi için in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir.

İn vitro çalışmaların aksine ilaçların disfaji tedavisinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla birlikte alınmasının, ilaç salımı üzerindeki etkilerini inceleyen in vivo çalışmalar oldukça sınırlı ve sonuçlar çelişkilidir. Güncel bir in vivo çalışmada, ezilerek toz haline getirilen ve ksantan gamı ile koyulaştırılmış su (puding kıvamında) ile birlikte alınan parasetamolün emiliminde, klinik açıdan önemsiz bir azalma olduğu saptanmıştır (183). Bir başka güncel çalışmada, disfaji tedavisinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanların aspirasyonu önleyen koyuluk düzeyinde magnezyum oksit tabletlerinin laksatif aktivitesi üzerindeki etkileri hem in vitro hem de in vivo olarak incelenmiştir (185). Dissolüsyon testlerinde, agar bazlı kalınlaştırıcı ajanların ilacın çözünme hızını etkilemediği (120 dakika sonunda %85 çözünme), ksantan gamı bazlı kalınlaştırıcı ajanların ise çözünme hızını azalttığı (120 dakika sonunda %48 çözünme) belirlenmiştir. İn vivo testlerde ise farelere kalınlaştırıcı ajanlar ve magnezyum oksit tableti ile hazırlanan süspansiyonlar verilerek hayvanların barsak hareketleri incelenmiş ve in vitro çalışma sonuçlarına benzer şekilde magnezyum oksit tabletlerinin laksatif aktivitesinin agar bazlı kalınlaştırıcılardan etkilenmediği ancak ksantan gamı bazlı kalınlaştırıcıların, ilacın laksatif aktivitesini azalttığı saptanmıştır. Daha önceki yıllarda, diyabetik hastalarda diyet posası kaynağı olarak kullanılan guar gamının, digoksin, penisilin ve metformin tabletlerinin emilimini azalttığı saptanmıştır (173,186). Başka bir çalışmada ise bir tür antibiyotik olan telitromisin, toz haline getirilerek karragenan ve selülöz gamı içeren bir enteral nütrisyon içeceğine eklendiğinde, biyoyararlılığının anlamlı olarak etkilenmediği belirlenmiştir (187). Ancak bu çalışmada, ürün içerisindeki viskozite artırıcı ajanların çok az miktarda bulunması nedeniyle bir etkileşim saptanmamış olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Sonuç olarak, disfaji hem pediatrik hem de yaşlı popülasyonda sık görülen ve pek çok hastalığa eşlik eden yaygın bir semptomdur. Disfajisi olan hastalarda

aspirasyon ya da penetrasyon riski ya da yutma zorluğu (yetersiz kas kuvveti, çoklu ilaç kullanımı, tablet ya da kapsülün boyutu, şekli vb.) nedeniyle katı dozaj formundaki ilaçların yutulması riskli olabilir. Bu hastaların tedavisinde yeterli beslenme ve hidrasyon öncelikli olduğundan, hastaların oral yolla verilen ilaçları uygun şekilde alıp almadığı ya da ilaçları alırken yaşadığı zorluklar genelde göz ardı edilebilmektedir. Klinikte bu sorun oldukça yaygın olmasına rağmen konuya ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır ve bu hastalarda oral yolla alınan ilaçların biyoyararlılığı etkilenmeden nasıl verilmesi gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği ya da kılavuz bulunmamaktadır. Disfaji hastalarına ilaç reçete edilirken, hastanın mevcut yutma sorununun göz ardı edilmesi ve/veya hastanın yutma işlevine uygun bir dozaj form ve uygulama şeklinin belirlenmemesi durumunda, hastalar genellikle ilaç kullanmayı bırakabilmekte veya yutmayı kolaylaştırmak için ilacın dozaj formu, hastanın kendisi ya da bakımından sorumlu kişiler (aile, bakıcı, hemşire vb.) tarafından uygun olmayan şekilde (tablet ezilerek ya da kapsülün açılarak besin veya kalınlaştırılmış içeceklerle birlikte verilmesi) değiştirebilmektedir.

Bu araştırma ile klinikte sık karşılaşılan güncel bir soruna çözüm üretebilmek amacıyla disfaji tedavisinde kullanılan en yaygın iki kalınlaştırıcı ajan ile tedavide kullanılan üç farklı terapötik viskozite düzeyinde, ezilerek toz haline getirilen ilacın insan fizyolojisine benzer canlı bir organizmada, ilacın biyoyararlılığı üzerindeki olası etkileri ortaya konulacaktır. Bu araştırma sonucu elde edilecek verilerin, klinik uygulamalarda hastalara verilecek öneriler ve ileride geliştirilecek disfaji rehberleri açısından da önem taşıdığı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Genel Planı

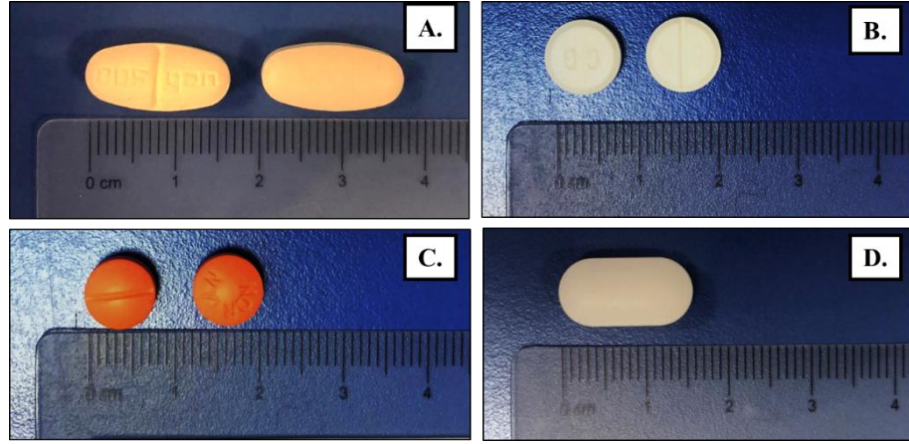
Bu deneysel araştırma Haziran 2018 – Eylül 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda iki aşamalı olarak yürütülmüştür. Araştırmanın ilk aşamasında, çalışmada kullanılacak katı dozaj formundaki dört farklı ilacın, iki tür kalınlaştırıcı ajan (ksantan gamı ve modifiye mısır nişastası) ile farklı viskozite düzeylerinde (nektar, bal ve puding kıvamı) in vitro koşullardaki çözünme (salım) hızı test edilmiştir. İn vitro salım hızının değerlendirilmesinde “diyaliz membran yöntemi” kullanılmıştır. Çalışmanın ikinci aşaması olan in vivo deneylerde, plazmadan etkin maddenin tayininde kullanılacak analitik yöntemin hassasiyeti göz önünde bulundurularak, test sonrası elde edilecek plazma konsantrasyonunun, tespit limiti (“limit of detection”, LOD) ve ölçüm alt limitinin (“limit of quantification”, LOQ) altında kalmaması için, in vitro analizler sonucunda çözünürlüğü (salım hızı) en yüksek olan tek bir etkin madde ile (Keppra [levetirasetam] 500 mg tablet) ile in vivo deneylere devam edilmesi planlanmıştır. Hayvan deneyleri için “Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu”ndan etik kurul onayı alınmıştır (Toplantı Tarihi: 31.05.2018, Protokol/Onay numarası: 282) (Bkz. EK 1).

3.2. Araştırma Verilerinin Toplanması

3.2.1. Materyaller

Çalışmada dozaj form olarak suda farklı çözünürlüğe sahip 4 farklı ilaç kullanılmıştır: Keppra® (levetirasetam, BCS Sınıf I) 500 mg film kaplı tablet, Tegretol® (karbamazepin, BCS Sınıf II) 200 mg tablet, Nortan® (atenolol, BCS Sınıf III) 50 mg film kaplı tablet ve Zimaks® (sefiksim, BCS Sınıf IV) 400 mg film kaplı tablet (Şekil 3.1). Araştırmada kullanılacak ilaçların seçiminde, bu ilaçların hastanede yaygın olarak kullanılmaları, farklı çözünürlüğe (suda) sahip olmaları ve tabletlerin boyutu nedeniyle yutma zorluğuna neden olmaları etkili olmuştur.

Kalınlaştırıcı olarak, Türkiye piyasasında bulunan iki tür kıvam artırıcı ajan kullanılmıştır: (1) ksantan gamı (Resource Thicken Up Clear, Nestle, Türkiye) ve (2) modifiye mısır nişastası (Multithick, Abbott, Türkiye).



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan model ilaçların şekil ve büyüklüğü: A. Keppra® (levetirasetam) 500 mg film tablet, B. Tegretol® (karbamazepin) 200 mg tablet, C. Nortan® (atenolol) 50 mg film tablet, D. Zimaks® (sefiksim) 400 mg film tablet.

3.2.2. Örneklerin Hazırlanması

Bu araştırmada iki farklı türde kalınlaştırıcı ajanın, disfaji diyetinde sıvı alımı için hastalara önerilen üç farklı koyuluk düzeyinde ilaçların salım hızına olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. İlaçların birlikte verileceği örnekler hazırlanırken koyuluk düzeyi için Amerikan Ulusal Disfaji Diyeti (National Dysphagia Diet) rehberindeki 3 farklı viskozite düzeyi esas alınmıştır: nektar (51-350 cP), bal (351-1750 cP) ve puding kıvamı (>1750 cP) (68). Kalınlaştırıcı eklenmiş çözeltiler hazırlanırken, üretici firmaların üç farklı koyuluk düzeyi için belirttikleri talimatlara uyulmuştur. Kalınlaştırıcı tozların ölçek miktarları hassas terazi (Schimadzu AUW-220D) ile tartılıp gramaja dönüştürülerek, istenen konsantrasyonu elde edebilmek için (%a/h) deiyonize su içerisine eklenmiştir. Buna göre, ksantan gamı ile hazırlanacak örneklerde nektar, bal ve puding kıvamı için her 100 mL su içerisine sırasıyla 1,2 gram, 2,4 gram ve 3,6 gram, modifiye mısır nişastası ile hazırlanacak örneklerde ise sırasıyla 4,0 gram, 6,0 gram ve 8,0 gram toz kalınlaştırıcı eklenmiştir. Her bir karışım, oda sıcaklığında, kalınlaştırıcı tamamen çözünene kadar önce çubuk karıştırıcı ile ardından

vorteks (FinePCR 4S, G. Kore) yardımıyla 3 dakika süresince karıştırılmış ve deneyler yapılmadan önce 5 dakika bekletilmiştir (viskozitenin stabil hale gelmesi için).

Çalışmada kullanılacak olan tablet formundaki model ilaçlar, deneyler öncesinde cam havan içerisinde ezilerek toz haline getirilmiş ve deneyler sırasında kullanılacak miktarlar hassas terazi ile tartılmıştır (Shimadzu AX 200, Japonya). Kontrol grubunda toz haline getirilmiş ilaçlar yalnızca deiyonize su içerisinde çözülmüş ve vorteksle karıştırılmıştır. Deney gruplarında ise toz haline getirilmiş olan ilaçlar, kalınlaştırıcı eklenmiş çözeltilerin içerisine eklendikten sonra önce baget, ardından vorteks yardımıyla 3 dakika süresince karıştırılmıştır.

3.2.3. Reolojik Özelliklerin Ölçülmesi

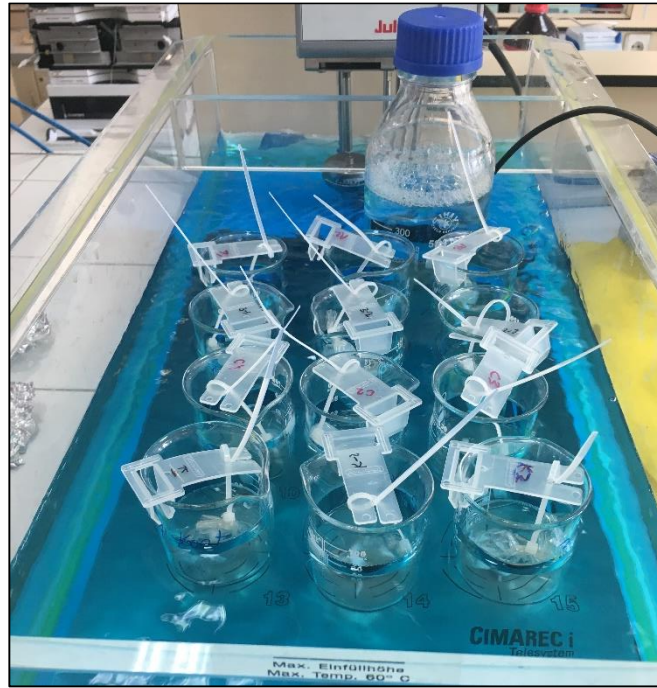
Reolojik özellikler (viskozite) ve pH ölçümü için örnekler, in vitro test için belirtilen talimatlara benzer şekilde hazırlanmıştır. Örnekler 30 saniye karıştırıldıktan ve 5 dakika bekletildikten sonra ilk olarak pH metre (Sartorius PP – 20, Almanya) ile pH ölçümleri yapılmış, daha sonra viskometre cihazı ile (Brookfield Viscometer DV2T, Brookfield Engineering Labs., Inc., USA) viskoziteleri ölçülmüştür (40 mm çapında konik plaka, 2° açı, 37°C).

Kalınlaştırıcı eklenmiş örnekler Newtonian olmayan akışkanlardır. Bu sıvıların viskozitesi ya da akışkanlığı, yüksek oranda kayma hızına (shear rate) bağlıdır. Bu nedenle, her bir örnek için kayma hızına göre viskozite eğrisi çizilmiş ancak daha basit ve anlaşılır olması için yalnızca 50 s⁻¹ kayma hızındaki (yutma sırasında bolusun akış hızını temsil eden hız) viskozite değeri verilmiştir.

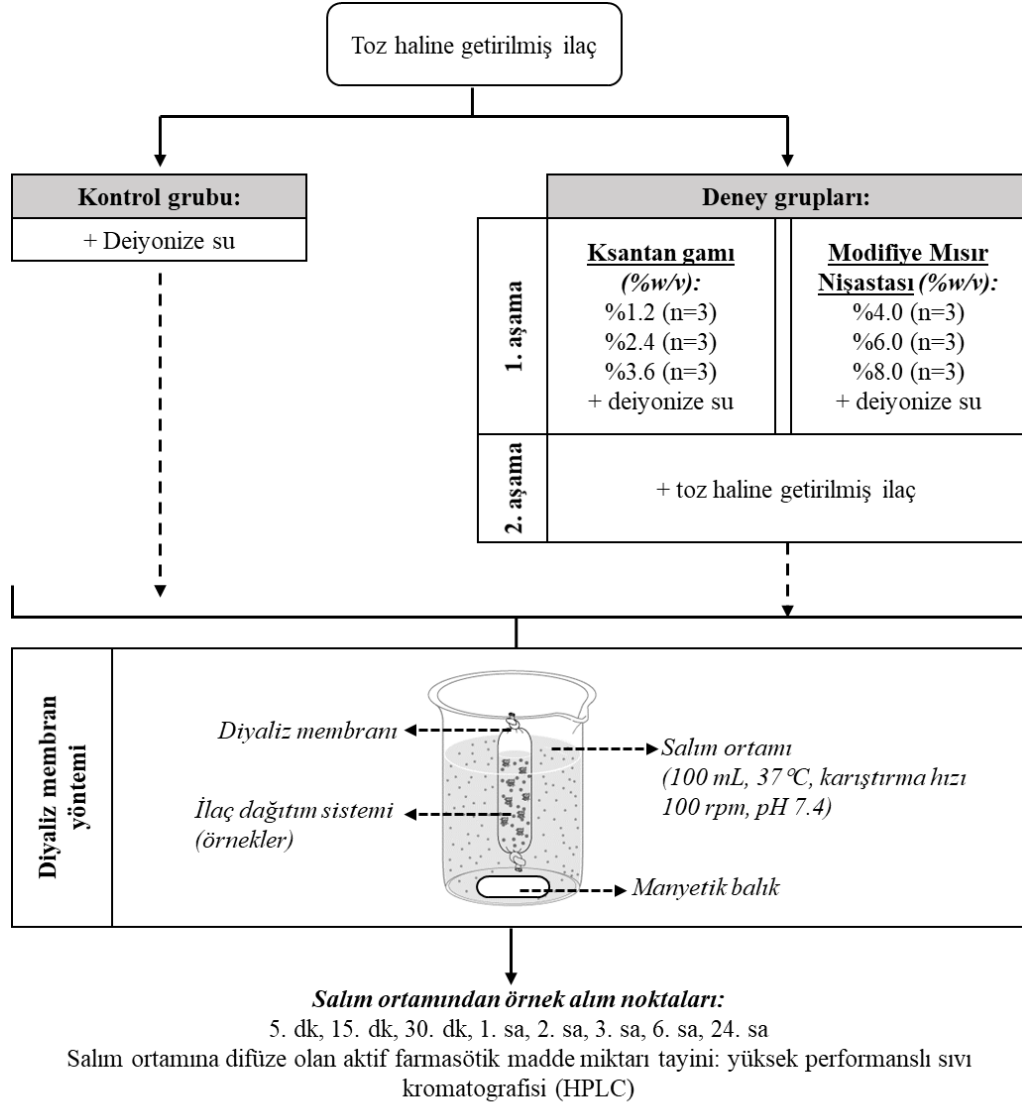
3.2.4. İn Vitro Çalışma Planı

Çalışmada kullanılacak etkin maddelerin (levetirasetam, karbamazepin, atenolol ve sefiksim) in vitro koşullardaki salım hızının değerlendirilmesinde “diyализ membran yöntemi” kullanılmıştır. Bu yöntem gereği ilaç dağıtım sistemi (süspansiyon), salım ortamından (100 mL, 37°C, karıştırma hızı 100 rpm, pH 7,4 fosfat tamponu) bir diyализ membranı ile ayrılmıştır (diyализ torbası) (Resim 3.1 ve Şekil 3.2). Belirli zaman noktalarında (5. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 3. saat, 6. saat ve 24. saat) salım ortamından örnek alınarak, membrandan, salım ortamına difüze olan etkin madde miktarı Amerikan Farmakopesi (USP) 38 monografında yer

alan yöntem kullanılarak HPLC ile tayin edilmiştir. Salım ortamının miktarı deney süresince sabit tutulmuş ve her örnek alınımında, alınan hacim kadar salım ortamına ekleme yapılmıştır. Salım ortamının çalkalanması ve homojen şekilde karışması için manyetik balık kullanılmıştır. Tüm testler üç kez tekrarlanmıştır. Örneklerin dissolüsyon profilleri benzerlik faktörü f_2 kullanılarak karşılaştırılmıştır (188).



Şekil 3.2. Diyaliz membran yöntemi.



Şekil 3.3. İn vitro çalışma planı ve diyaliz membran yöntemi.

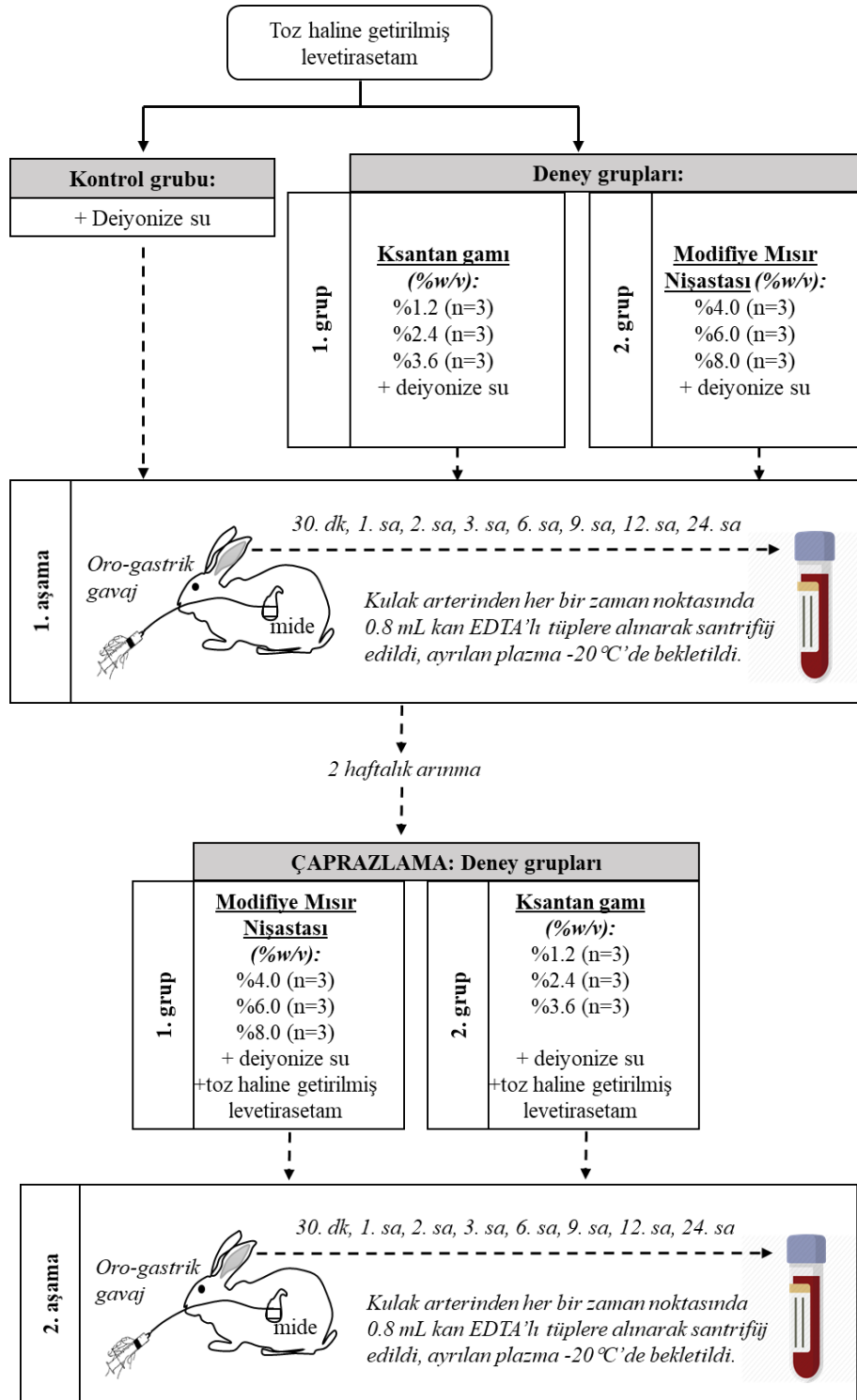
3.2.5. İn Vivo Çalışma Planı

Çalışmaya ağırlığı 3,0-5 kg arasında olan dişi Yeni Zelanda albino tavşanlar (n=24) dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde 1 hafta süresince hayvanlar normal laboratuvar koşullarında barındırılmıştır. Hazırlanan örnekler hayvanlara intragastrik gavaj uygulamasıyla verilmiştir (Şekil 3.3). İlaç salımının etkilenmemesi için her bir gavaj uygulamasından 16 saat öncesinde hayvanların besin ve su alımı durdurulmuş, uygulamadan 3 saat sonra su vermeye, 6 saat sonrasında ise beslenmeye başlanmıştır (189).

Hayvanlara verilen tüm örnekler in vitro deneylerde belirtilen şekilde standart olarak hazırlanmış, ve gavaj uygulaması öncesinde oda sıcaklığına getirilerek 20 saniye kadar karıştırıldıktan sonra (manuel) hayvanlara verilmiştir (2 mL/kg). Verilecek levetirasetamın miktarı belirlenirken, daha önce literatürde tavşanlarda levetirasetamın farmakokinetiğini incelemek amacıyla yapılmış çalışmalarda belirtilen doz (54 mg/kg) göz önünde bulundurulmuştur (189). Buna göre hazırlanan kontrol (deiyonize su) ve deney örneklerinin (su + kalınlaştırıcı ajan) içerisine toz haline getirilen levetirasetam 25 mg/mL olacak şekilde eklenmiş ve hayvanların vücut ağırlığı başına 2 mL olacak şekilde intragastrik gavajla uygulama yapılmıştır.

Laboratuvar koşullarında bir haftalık barındırma döneminin sonunda tavşanlar bireysel kafeslere alınmış ve kontrol grubu (n=6) ve deney grubu (n=18) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Toz haline getirilen ilaç kontrol grubundaki hayvanlara yalnızca su eklenerek verilmiştir. Aynı ilaç, deney grubundaki hayvanların yarısına (1. grup) (%a/h) %1,2 (n=3), %2,4 (n=3) ve %3,6 (n=3) konsantrasyonlarında ksantan gamı ile hazırlanan örneklerle, diğer yarısına (2. grup) ise %4,0 (n=3), %6,0 (n=3) ve %8,0 (n=3) konsantrasyonlarında modifiye mısır nişastası ile hazırlanan örneklerle gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulama sonrası tavşanların kulak arterinden, 9 ayrı zaman noktasında (30 dakika, 60 dakika, 90 dakika, 2 saat, 3 saat, 6 saat, 9 saat, 12 saat ve 24 saat) 0,8 mL kan örneği EDTA'lı tüplere alınmıştır. Toplanan kan örnekleri 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılmış ve analiz edilene kadar plazmalar -20°C'de depolanmıştır.

Levetirasetamın dolaşımdan tamamen elimine olması için geçen süre (minimum 7 yarılanma ömrü kadar, toplamda 28 saat) ve tavşanların kulak arterlerinin iyileşme durumu göz önüne alınarak iki haftalık bir arınma dönemi uygulanmıştır. Arınma döneminin ardından deney grupları çaprazlanmıştır. Gavaj uygulaması sonrasında kan alma işlemleri tekrarlanmıştır. Örneklerdeki miktar tayini HPLC kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 3.4. İn vivo deneylerin çalışma planı.

3.2.6. Farmakokinetik Parametrelerin Tayini

Levetirasetamın plazmadan analizleri sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) cihazı ile çoklu reaksiyon izleme (MRM) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yönteme ait kütle dedektörü ve kromatografik koşullar aşağıda verilmiştir:

Kütle dedektörü parametreleri: Levetirasetamın MRM parametrelerin belirlenmesi için levetirasetamın 1 µg/mL'lik standart çözeltisi doğrudan MS sistemine enjekte edilerek öncü iyon, parçalanma iyonları, çarpışma enerjisi ve kuadropol 1 ve 3 için uygun voltajlar belirlenmiştir (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Levetirasetam için optimum MRM değeri.

	Öncü iyon	Parçalanma ürünü	Q1*	CE **	Q3***
Levetirasetam	171,10	154,10	-12,0	-13,0	-17,0
	171,10	126,10	-12,0	-1,0	-13,0

MRM: çoklu reaksiyon izleme, Q1/Q3: kuadropol 1 ve 3, CE: çarpışma enerjisi.

Kromatografik koşullar: Çalışmada XBridge C18 (4,6x100 mm; 3,5 µm) kolon kullanılmıştır. Analizler %0,1 formik asit: %0,1 formik asit içeren asetonitril (1:1, h/h) hareketli faz karışımı ile 0,4 mL/dakika akış hızında gerçekleştirilmiştir. Kolon fırın sıcaklığı 30°C, analiz süresi ise 6,5 dakika olarak belirlenmiştir.

Kalibrasyon eğrileri: Levetirasetamın 1000 µg/mL'lik stok çözeltisinden 0,5-40 µg/mL aralığında hazırlanan standart çözeltilerin pik alan değerlerine karşı derişimin grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur.

Plazma analizleri: Levetirasetam için geliştirilen yöntem kullanılarak hazırlanan kontrol (su+etkin madde) ve test örnekleri (kalınlaştırılmış su+etkin madde) LC-MS/MS cihazı ile analiz edilmiş ve örneklerde yer alan levetirasetam miktarları bulunmuştur.

Farmakokinetik parametreler, plazma konsantrasyonu-zaman profili kullanılarak, non-kompartmental analiz yöntemiyle yapılmıştır (Phoenix WinNonlin, ABD). Plazma-derişim zaman eğrisinin (plazma profili) altında kalan toplam alan (AUC), plazma doruk derişimi (C_{max}) ve plazma doruk süresi (t_{max}) trapez kuralına (doğrusal AUC) göre hesaplanmıştır.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmada sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak gösterilmiştir. İki den fazla bağımsız grup arasında sayısal veri karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Bu analizlerde varyansların homojenliği Levene istatistiği ile değerlendirilmiştir. ANOVA analizinde gruplar arasındaki fark değerlendirildikten sonra post-hoc analizlerde kontrol grubu referans kategori kabul edilerek Dunnett metodu ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Analizlerde Tip-I hata değeri için üst sınır %5 kabul edilmiş, bu değerin altındaki farklar ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 25 (IBM Inc., ABD) yazılımını kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. İlaçlarla Birlikte Verilen Kalınlaştırıcı Ajanların Reolojik Özellikleri

Çalışmada kullanılan kalınlaştırıcı ajanların reolojik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Vücut sıcaklığını (37°C) ve yutma sırasında bolusun akış hızını temsil eden kayma hızında (50 s⁻¹) yapılan ölçümlere göre viskozitenin nektar kalınlık düzeyinde 156-236 cP, bal kalınlık düzeyinde 220-698 cP ve puding kalınlık düzeyinde 1020-1452 cP arasında değiştiği saptanmıştır. Her üç kalınlık düzeyinde de mısır nişastası içeren kalınlaştırıcı ajanın daha yüksek viskoziteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte ürün ambalajı üzerinde belirtilen talimatlara göre hazırlanan örneklerin viskoziteleri, Amerikan Ulusal Disfaji Diyeti'nde her üç kalınlık düzeyi için belirlenen viskozite aralıkları ile karşılaştırıldığında (nektar = 51-350 cP, bal = 351-1750 cP, puding = >1750 cP), nektar düzeyi için ölçülen viskozitenin belirtilen aralıklara uygun olduğu, ancak ksantan gam içeren kalınlaştırıcının bal ve puding; mısır nişastası içeren kalınlaştırıcının ise puding düzeyinde ölçülen viskozitesinin belirtilen referans aralıklardan düşük olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan ticari kalınlaştırıcıların içeriği ve reolojik özellikleri.

Kıvam artırıcı	İçindekiler ^a	Kalınlık düzeyi	Konsantrasyon (%a/h)	pH	Viskozite (cP) ^b
Thicken Up Clear (Nestle)	Maltodekstrin, ksantan gam, potasyum klorür	Nektar	%1,2	5,7	156,3
		Bal	%2,4	5,7	219,7
		Puding	%3,6	5,6	1019,6
Multithick (Abbott)	Modifiye mısır nişastası	Nektar	%4,0	5,3	235,5
		Bal	%6,0	5,5	698,2
		Puding	%8,0	5,6	1452,3

Örnekler, ürün ambalajında 100 mL sıvı için her bir kalınlık düzeyi (nektar, bal ve puding) için önerilen kıvam artırıcı miktarına (ölçek miktarı gramaja çevrilerek) göre hazırlanmıştır (%a/h: % ağırlık/hacim).
^aÜrün etiket bilgisinden ulaşılmıştır.

^b50 s⁻¹ ve 37°C'de ölçülmüştür (Brookfield Viscometer DV2T, Brookfield Engineering Labs., Inc., USA).

4.2. İn Vitro DeneYlerin Sonuçları

Çalışmada kullanılan 4 farklı ilacın her bir zaman noktasındaki in vitro çözünme oranları (%) ve salım profilleri Tablo 4.2. – Tablo 4.5. ve Grafik 4.1. – Grafik 4.4.’te gösterilmiştir. Düşük çözünürlüğe sahip olan ve kıvam artırıcı eklenmesine rağmen kontrol grubu ile benzer salım profili gösteren karbamazepin haricinde, her iki kıvam artırıcının da kontrol grubuna göre ilaçların salım hızını anlamlı olarak azalttığı ve kıvam artırıcı konsantrasyonu (viskozite) arttıkça salım hızında daha fazla düşüş olduğu belirlenmiştir. Test edilen diğer üç ilaç için de benzer bir eğilim görülmesi nedeniyle analitik yöntemin hassasiyeti göz önünde bulundurularak, test sonrası elde edilecek plazma konsantrasyonunun, tespit limiti (LOD) ve ölçüm alt limitinin (LOQ) altında kalmaması için çözünürlüğü en yüksek olan (in vitro analizler sonucunda) levetirasetam (BCS Sınıf I) ile in vivo deneYlere devam edilmesi planlanmıştır.

Tablo 4.2. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (levetirasetam) miktarı (%).

Formülasyon	% Çözünürlük ^a								<i>f2</i> ^b
	5. dk $\bar{X} \pm SS$	15. dk $\bar{X} \pm SS$	30. dk $\bar{X} \pm SS$	60. dk $\bar{X} \pm SS$	2. sa $\bar{X} \pm SS$	3. sa $\bar{X} \pm SS$	6. sa $\bar{X} \pm SS$	24. sa $\bar{X} \pm SS$	
Kontrol	28,9±0,03	44,1±3,79	68,2±4,54	74,9±3,06	80,4±5,17	85,6±0,02	90,1±1,18	109,9±3,67	
TUC %1,2	12,9±0,83	15,8±1,44	20,1±4,51	29,5±4,78	42,7±6,05	45,6±8,11	63,6±11,24	91,4±12,39	23,1
TUC %2,4	12,4±0,32	22,3±0,71	32,5±0,44	42,8±0,06	54,9±0,21	63,1±0,37	78,5±0,21	99,8±0,78	31,4
TUC %3,6	8,9±0,70	16,0±1,12	24,7±2,25	31,9±2,26	43,0±2,87	53,4±0,34	61,9±2,70	88,2±2,51	24,2
Multithick %4,0	9,0±0,95	22,1±1,56	34,0±1,62	55,1±15,04	76,5±20,17	85,8±17,82	98,2±15,37	107,4±8,79	45,8
Multithick %6,0	11,5±2,83	24,4±5,92	36,9±9,04	50,4±12,34	67,1±16,42	77,0±18,40	91,6±21,45	105,1±13,93	41,4
Multithick %8,0	10,5±2,55	21,7±4,07	31,5±5,24	43,9±6,47	60,3±8,82	68,7±8,42	85,0±9,54	108,7±4,43	34,9

TUC: Thicken Up Clear, dk: dakika, sa: saat.

Tablo 4.3. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde sefiksım miktarı (%).

Formülasyon	% Çözünürlük ^a								<i>f2</i> ^b
	5. dk $\bar{X} \pm SS$	15. dk $\bar{X} \pm SS$	30. dk $\bar{X} \pm SS$	60. dk $\bar{X} \pm SS$	2. sa $\bar{X} \pm SS$	3. sa $\bar{X} \pm SS$	6. sa $\bar{X} \pm SS$	24. sa $\bar{X} \pm SS$	
Kontrol	32,2±2,08	40,5±2,31	50,3±3,32	64,8±4,97	82,8±6,73	88,2±6,32	93,3±5,11	96,5±5,17	
TUC %1,2	26,7±0,84	31,5±1,36	36,6±1,55	44,0±2,07	55,0±2,24	60,9±1,93	76,6±1,42	89,0±3,31	37,2
TUC %2,4	26,3±1,00	30,8±0,52	35,9±0,48	43,1±0,22	54,2±0,16	58,9±2,00	75,8±1,00	90,3±0,24	36,3
TUC %3,6	25,2±0,57	29,3±0,35	33,7±0,14	39,9±1,21	50,5±1,35	56,2±1,67	72,3±1,40	89,9±2,05	33,6
Multithick %4,0	0,0±0,00	3,6±0,28	11,1±1,28	21,3±3,96	33,2±8,78	42,5±12,38	52,5±9,30	86,1±2,70	46,0
Multithick %6,0	0,0±0,00	2,0±0,12	6,4±0,30	12,7±0,63	18,2±5,21	26,3±3,49	36,5±5,69	74,0±2,57	32,5
Multithick %8,0	0,0±0,00	0,5±0,23	4,3±0,25	10,1±0,11	17,8±0,32	22,5±0,84	36,8±1,47	69,5±6,40	31,1

TUC: Thicken Up Clear, dk: dakika, sa: saat.

^aİlaç dağıtım sistemi (süspansiyon), salım ortamından (100 mL, 37°C, karıştırma hızı 100 rpm, pH 7,4) bir diyaliz membranı ile ayrıldı. Belirli zaman noktalarında salım ortamından örnek alınarak, membrandan, salım ortamına difüze olan etkin madde miktarı HPLC ile tayin edildi. Salım ortamı miktarı deney süresince sabit tutuldu ve her örnek alınmada, alınan hacim kadar salım ortamına ekleme yapıldı. Ortamdaki suyun çalkalanması ve tüm suyun homojen şekilde karışması için manyetik balık kullanıldı. ^b*f2* (benzerlik faktörü) değeri "50 –100" arasında olan çözünme profilleri benzer; *f2*<50 çözünme profilleri birbirinden farklı olarak kabul edilir.

Tablo 4.4. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (atenolol) miktarı (%).

Formülasyon	% Çözünürlük ^a								<i>f</i> 2 ^b
	5. dk $\bar{X} \pm SS$	15. dk $\bar{X} \pm SS$	30. dk $\bar{X} \pm SS$	60. dk $\bar{X} \pm SS$	2. sa $\bar{X} \pm SS$	3. sa $\bar{X} \pm SS$	6. sa $\bar{X} \pm SS$	24. sa $\bar{X} \pm SS$	
Kontrol	13,4±5,16	27,8±9,64	43,3±13,63	63,4±17,72	81,3±14,7	88,7±7,83	98,8±0,87	101,5±1,41	
TUC %1,2	7,9±1,51	16,9±2,2	24,7±2,82	35,1±3,35	47,1±4,37	57,6±4,50	75,9±5,86	92,5±3,25	56,6
TUC %2,4	10,2±0,08	19,9±0,18	28,3±0,36	39,3±0,70	53,5±1,23	62,1±1,33	80,2±1,99	92,3±1,12	36,4
TUC %3,6	9,2±1,83	18,4±2,61	26,7±2,62	37,5±3,20	51,5±3,87	60,9±3,76	64,6±23,83	93,9±2,58	32,7
Multithick %4,0	10,9±0,86	22,7±0,73	34,1±0,96	51,9±3,22	70,3±4,60	80,0±4,43	99,8±3,04	114,7±2,11	37,1
Multithick %6,0	10,7±0,28	19,9±0,82	28,4±1,69	38,9±2,61	53,2±2,35	62,1±4,06	78,9±5,29	102,1±6,52	42,2
Multithick %8,0	9,9±0,84	17,7±0,47	25,2±0,35	35,1±1,16	48,3±0,88	56,5±1,88	75,5±2,53	98,9±5,82	37,3

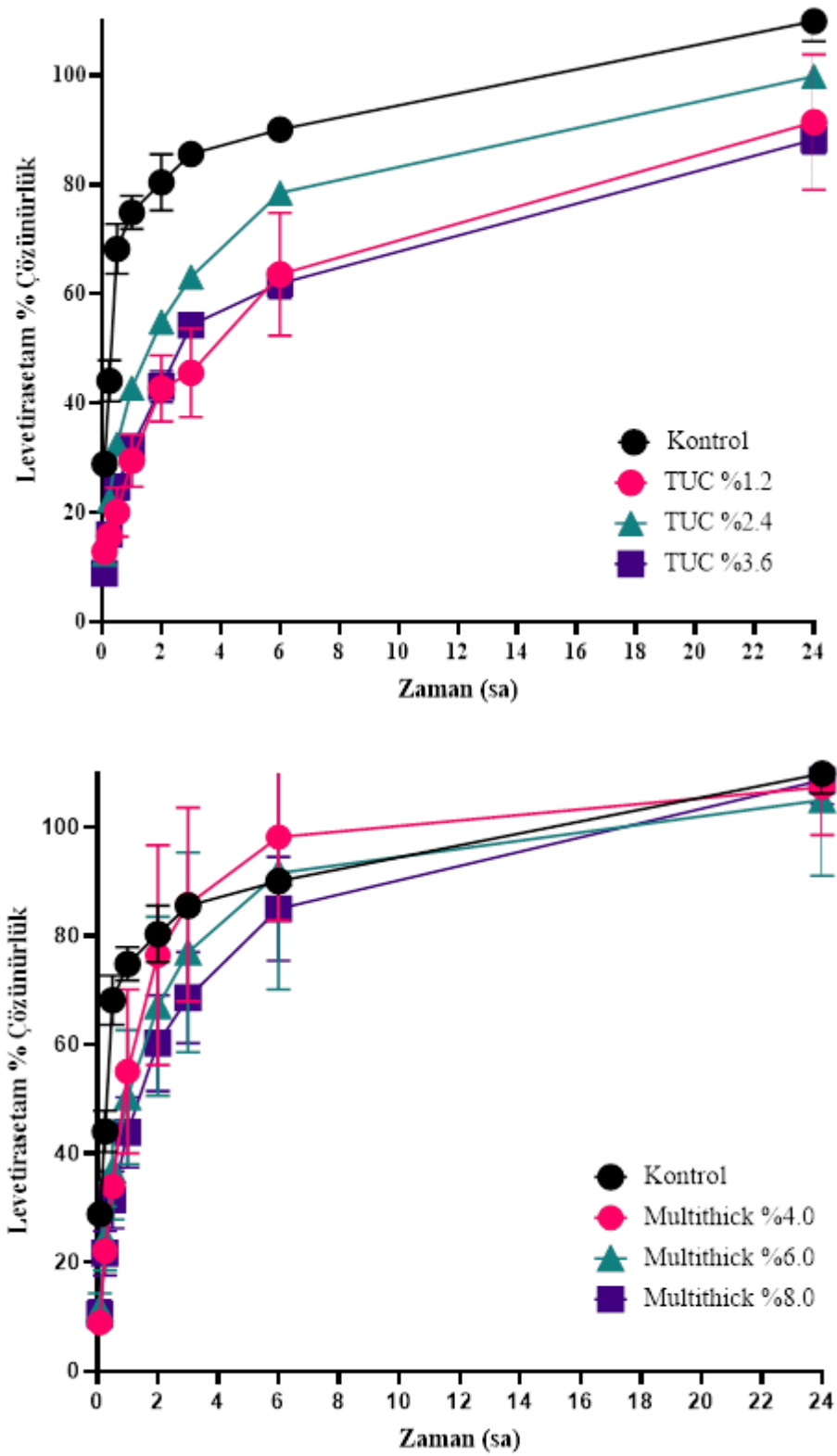
TUC: Thicken Up Clear, dk: dakika, sa: saat.

Tablo 4.5. Diyaliz membran yöntemine göre belirlenen zaman noktalarında salım ortamına difüze olan (çözünen) etkin madde (karbamazepin) miktarı (%).

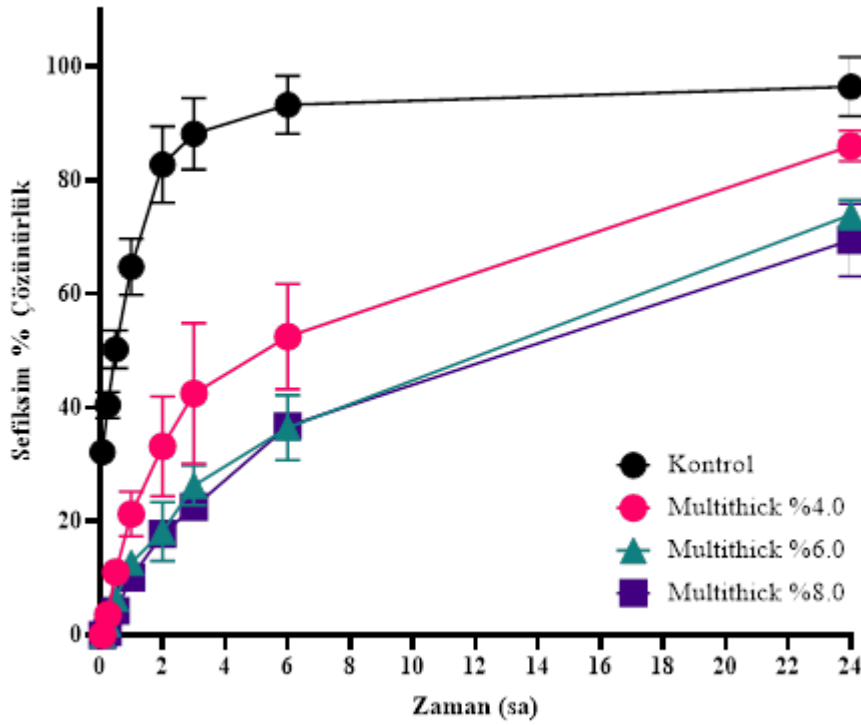
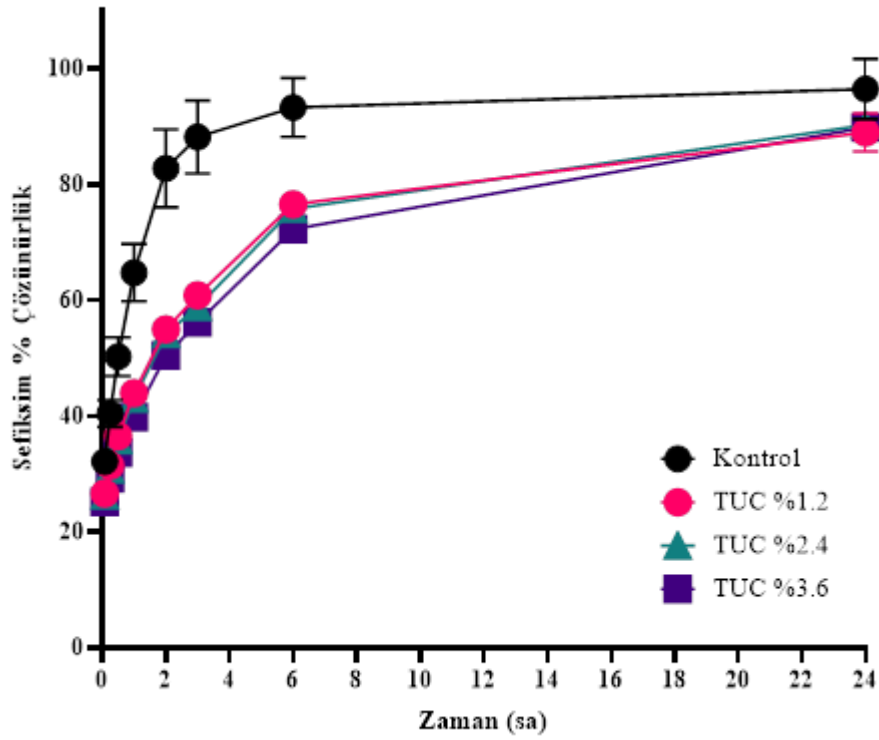
Formülasyon	% Çözünürlük ^a								<i>f</i> 2 ^b
	5. dk $\bar{X} \pm SS$	15. dk $\bar{X} \pm SS$	30. dk $\bar{X} \pm SS$	60. dk $\bar{X} \pm SS$	2. sa $\bar{X} \pm SS$	3. sa $\bar{X} \pm SS$	6. sa $\bar{X} \pm SS$	24. sa $\bar{X} \pm SS$	
Kontrol	3,4±1,06	6,1±1,52	10,3±2,04	15,6±2,00	24,8±2,89	32,2±6,09	49,8±14,1	74,4±15,9	
TUC %1,2	2,9±0,28	5,7±0,50	9,3±0,84	14,6±1,35	23,4±1,92	29,4±2,53	44,3±4,12	70,0±8,82	60,7
TUC %2,4	2,7±0,31	5,5±0,67	9,2±1,02	14,4±1,44	23,5±2,32	28,9±2,68	42,9±4,19	68,5±8,23	50,0
TUC %3,6	2,9±0,15	5,5±0,26	9,0±0,32	14,1±0,42	22,2±0,48	27,5±0,61	41,7±0,40	69,0±0,66	55,8
Multithick %4,0	3,1±0,66	5,9±0,50	8,4±0,02	15,7±1,42	24,8±2,11	32,4±2,70	47,5±2,67	67,1±3,38	76,6
Multithick %6,0	2,5±0,42	4,1±0,01	6,1±0,04	14,4±1,67	22,8±2,27	29,7±4,26	41,6±5,57	55,9±7,76	71,9
Multithick %8,0	2,9±0,36	5,3±0,44	4,6±0,11	14,4±1,03	23,6±1,51	31,1±1,46	46,1±1,91	64,2±2,54	69,2

TUC: Thicken Up Clear, dk: dakika, sa: saat.

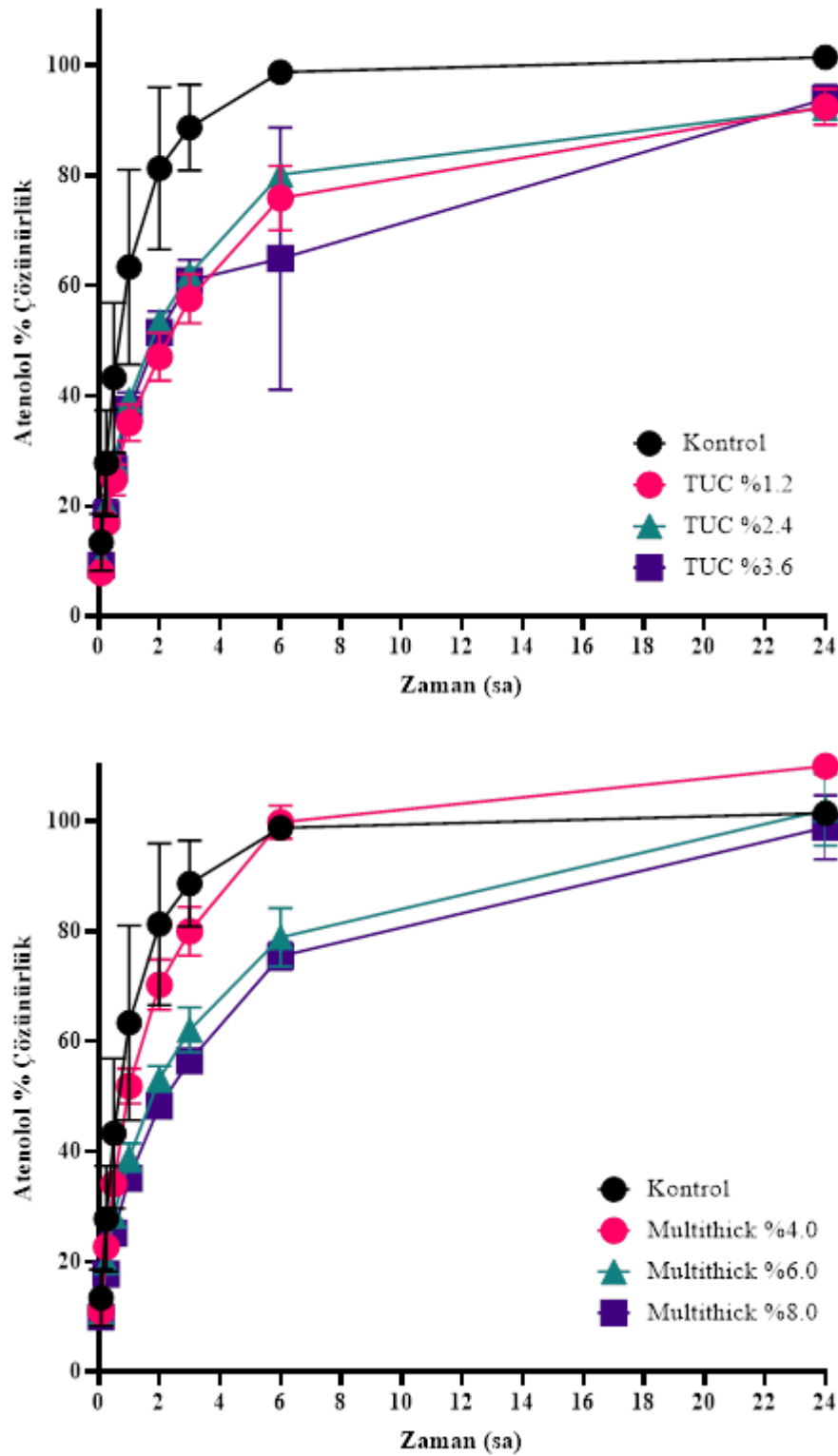
^a İlaç dağıtım sistemi (süspansiyon), salım ortamından (100 mL, 37°C, karıştırma hızı 100 rpm, pH 7,4) bir diyaliz membran ile ayrıldı. Belirli zaman noktalarında salım ortamından örnek alınarak, membrandan, salım ortamına difüze olan etkin madde miktarı HPLC ile tayin edildi. Salım ortamı miktarı deney süresince sabit tutuldu ve her örnek alınmada, alınan hacim kadar salım ortamına ekleme yapıldı. Ortamdaki suyun çalkalanması ve tüm suyun homojen şekilde karışması için manyetik baltık kullanıldı. ^b*f*2 (benzerlik faktörü) değeri "50 – 100" arasında olan çözünme profilleri benzer; *f*2 < 50 çözünme profilleri birbirinden farklı olarak kabul edilir.



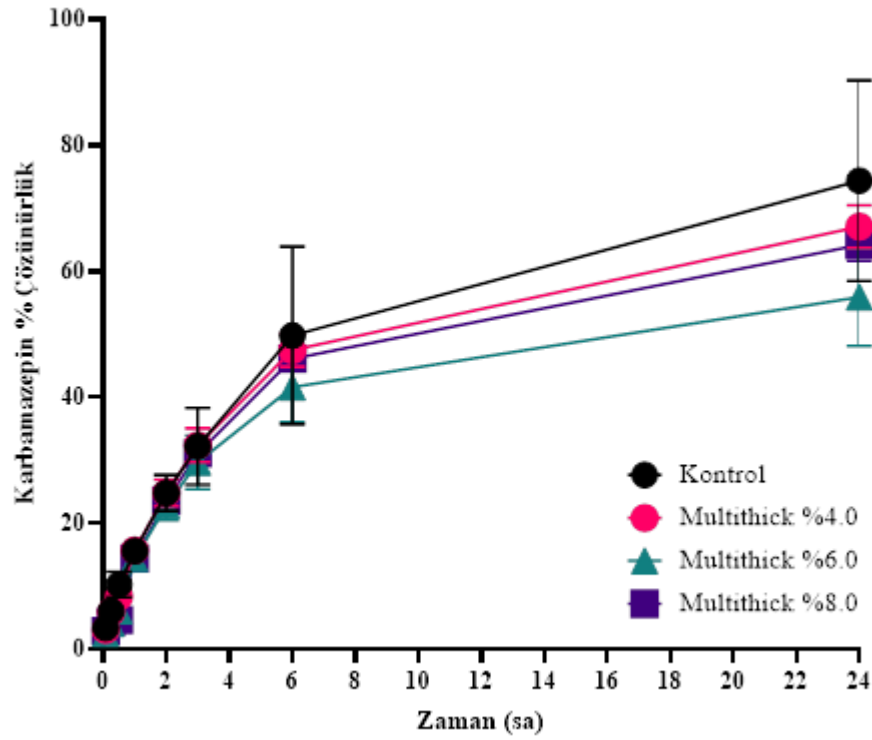
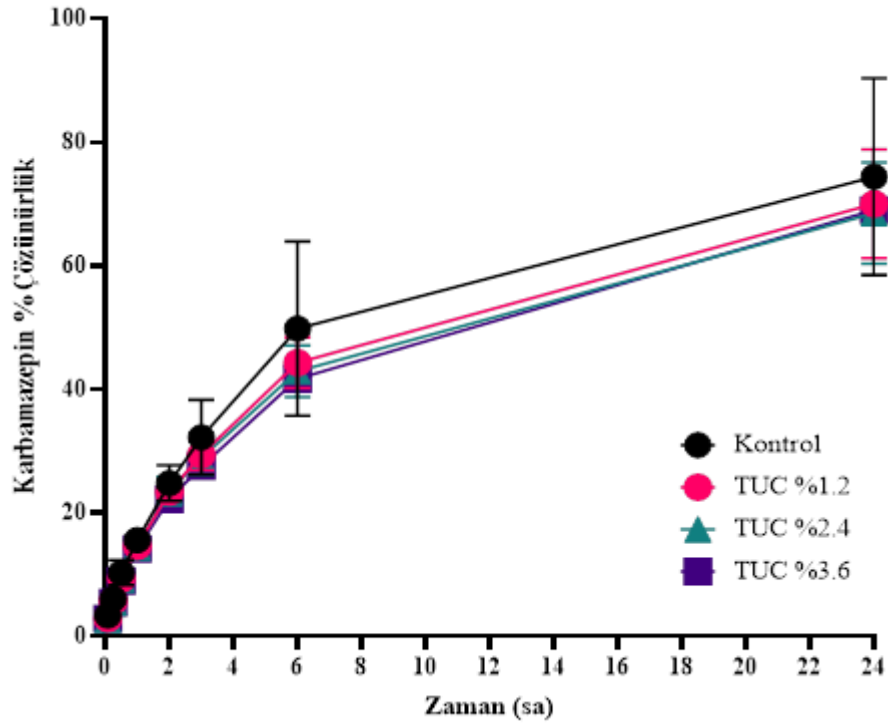
Şekil 4.1. Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı (üst grafik, TUC: %1,2, %2,4 ve %3,6, üst grafik) ve modifiye mısır nişastası (alt grafik, Multithick: %4, %6, %8) ile karıştırılarak verilen toz halindeki levetirasetamın in vitro salım profili. TUC: Thicken Up Clear.



Şekil 4.2. Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı (üst grafik, TUC: %1,2, %2,4 ve %3,6) ve modifiye mısır nişastası (alt grafik, Multithick: %4, %6, %8) ile karıştırılarak verilen toz halindeki sefiksimin in vitro salım profili. TUC: Thicken Up Clear.



Şekil 4.3. Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı (üst grafik, TUC: %1,2, %2,4 ve %3,6) ve modifiye mısır nişastası (alt grafik, Multithick: %4, %6, %8) ile karıştırılarak verilen toz halindeki atenololün in vitro salım profili. TUC: Thicken Up Clear.



Şekil 4.4. Su (kontrol) ve üç farklı konsantrasyonda ksantan gamı (üst grafik, TUC: %1,2, %2,4 ve %3,6) ve modifiye mısır nişastası (alt grafik, Multithick: %4, %6, %8) ile karıştırılarak verilen toz halindeki karbamazepinin in vitro salım profili. TUC: Thicken Up Clear.

4.3. İn Vivo DeneYlerin SonuÇları

Kullanılan kalınlaştırıcı ajanların türü ve konsantrasyonunun levetirasetamin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkilerinin incelendiği in vivo deneYlerin sonuÇları Tablo 4.6. ve Grafik 4.5'te özetlenmiştir. İlaÇ verilmesini takiben kontrol grubunda levetirasetamin ortalama plazma doruk derişiminin (C_{max}) $52,9 \pm 8,9$ $\mu\text{g/mL}$ olduğu ve plazma doruk derişimine (t_{max}) ortalama 1,6 saat iÇerisinde ulaşıldığı saptanmıştır. DeneY gruplarında ise C_{max} 'ın ortalama $33,0-50,6$ $\mu\text{g/mL}$ arasında değiştiği ve bu düzeye ortalama 1,3 – 2,2 saat arasında ulaşıldığı belirlenmiştir. Özellikle modifiye nişasta bazlı kıvam artırıcı ile hazırlanan örneklerde (nektar, bal ve puding düzeyi iÇin sırasıyla ortalama $36,2 \pm 10,61$ $\mu\text{g/mL}$, $35,1 \pm 15,98$ $\mu\text{g/mL}$ ve $33,0 \pm 24,32$ $\mu\text{g/mL}$), hem kontrol (ortalama $52,9 \pm 8,9$ $\mu\text{g/mL}$) hem de ksantan gamı ile hazırlanan örneklere (nektar, bal ve puding düzeyi iÇin sırasıyla ortalama $50,4 \pm 8,41$ $\mu\text{g/mL}$, $50,6 \pm 9,67$ $\mu\text{g/mL}$ ve $44,6 \pm 13,03$ $\mu\text{g/mL}$) göre plazmada izlenen en yüksek derişimin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre deneY gruplarında plazma doruk derişiminin daha düşük, plazma doruk derişimine ulaşma süresinin ise kısmen daha uzun olduğu gözlenirse de, kontrol ve deneY grupları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (C_{max} ve t_{max} iÇin sırasıyla $p=0,117$ ve $p=0,495$). Emilerek kana geÇen toplam levetirasetam miktarı (AUC) aÇısından da kontrol ve deneY grupları arasında istatistiksel aÇıdan anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($AUC_{tüm}$ ve AUC_{son} iÇin sırasıyla $p=0,215$ ve $p=0,183$).

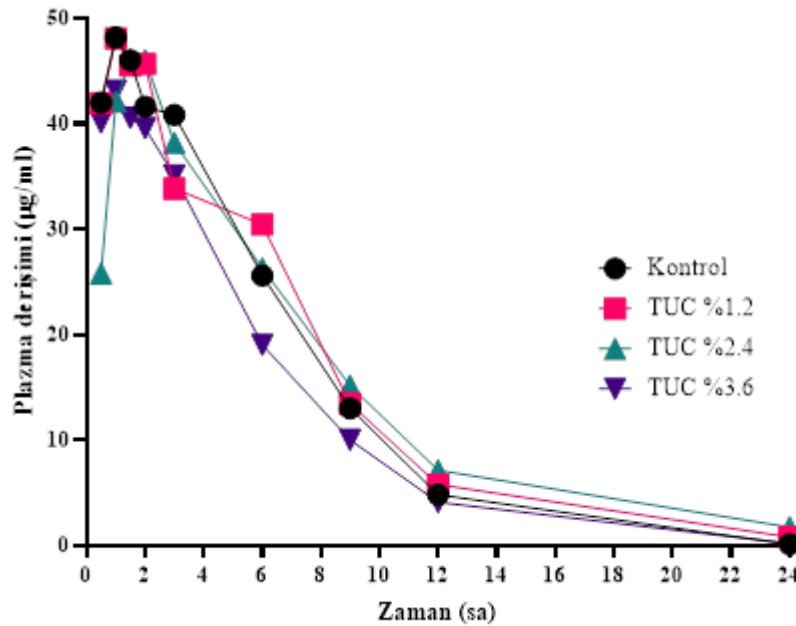
Tablo 4.6. Toz haline getirilerek su (kontrol grubu) ve test örnekleri ile (iki farklı türde kalınlaştırıcı ajanlar üç farklı viskozite düzeyinde kalınlaştırılmış su) karıştırılarak tavşanlara verilen tek doz levetirasetamın farmakokinetik analiz sonuçları.

Test ve deney grupları	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (saat)	$AUC_{tüm}$	AUC_{son}
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
Kontrol	52,9 \pm 8,90	1,6 \pm 0,95	306,2 \pm 56,87	313,4 \pm 53,36
TUC %1,2	50,4 \pm 8,41	1,5 \pm 0,35	327,2 \pm 77,11	327,2 \pm 77,11
TUC %2,4	50,6 \pm 9,67	2,2 \pm 1,89	335,5 \pm 124,76	335,5 \pm 124,76
TUC %3,6	44,6 \pm 13,03	1,0 \pm 0,55	263,9 \pm 81,63	260,5 \pm 85,53
Multithick %4,0	36,2 \pm 10,61	1,3 \pm 0,61	254,9 \pm 76,09	254,9 \pm 76,09
Multithick %6,0	35,1 \pm 15,98	1,6 \pm 0,80	223,2 \pm 104,22	223,2 \pm 104,22
Multithick %8,0	33,0 \pm 24,32	1,5 \pm 0,50	205,34 \pm 121,92	199,9 \pm 113,02
P^*	0,117	0,495	0,215	0,183

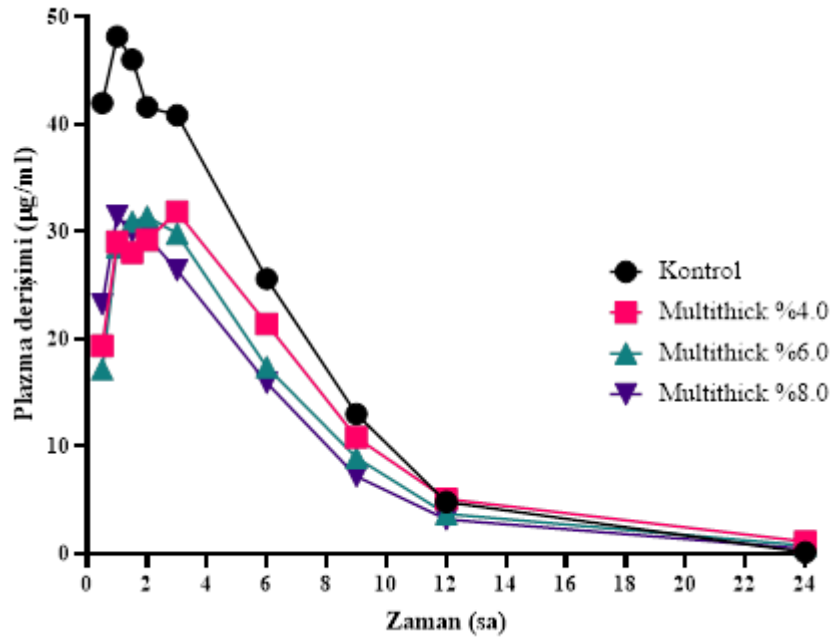
TUC: Thicken Up Clear, C_{max} : Plazma doruk derişimi, t_{max} : Plazma doruk süresi, $AUC_{tüm}$: Plazma-derişim zaman eğrisinin (plazma profile) altında kalan tüm alan, AUC_{son} : Son deneysel noktaya kadar olan alan.

Kontrol grubu: Toz haline getirilen levetirasetam + deiyonize su; test grupları: Toz haline getirilen levetirasetam + kalınlaştırılmış su. Kalınlaştırıcı ajanlar: (1) ksantan gamı: TUC, (2) modifiye mısır nişastası: Multithick. Viskozite düzeyleri: (1) nektar: TUC%1,2 – Multithick %4,0; (2) bal: TUC%2,4 – Multithick %6,0; (3) puding: TUC%3,6 – Multithick %8,0.

*ANOVA testi, kontrol grubuna göre deney gruplarının karşılaştırması.



Şekil 4.5. Toz haline getirilerek su (kontrol grubu) ve kalınlaştırılmış su ile tavşanlara verilen tek doz levetirasetamın plazma-derişim grafiği: Kontrol grubu ve ksantan gamı ile hazırlanan örneklerin karşılaştırması. Kontrol grubu: Toz haline getirilen levetirasetam + deiyonize su. Test grupları: Toz haline getirilen levetirasetam + kalınlaştırılmış su. Kalınlaştırıcı ajan: ksantan gamı: TUC (Thicken Up Clear). Viskozite düzeyleri: (1) nektar: TUC%1,2; (2) bal: TUC%2,4; (3) puding: TUC%3,6.



Şekil 4.6. Toz haline getirilerek su (kontrol grubu) ve kalınlaştırılmış su ile tavşanlara verilen tek doz levetirasetamın plazma-derişim grafiği: Kontrol grubu ve modifiye mısır nişastası ile hazırlanan örneklerin karşılaştırması. Kontrol grubu: Toz haline getirilen levetirasetam + deiyonize su. Test grupları: Toz haline getirilen levetirasetam + kalınlaştırılmış su. Kalınlaştırıcı ajan: Modifiye mısır nişastası: Multithick. Viskozite düzeyleri: (1) nektar: Multithick %4,0; (2) bal: Multithick %6,0; (3) puding: Multithick %8,0.

Aynı viskozite (kalınlık) düzeyinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanın türüne göre yapılan ikili karşılaştırmalarda (Tablo 4.7.), nektar düzeyinde iki kalınlaştırıcı ajanın C_{max} değerlerinin farklı olduğu ($p=0,038$) ancak diğer farmakokinetik parametrelerde, kalınlaştırıcı ajanın türüne göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur. Bu sonuçlar levetirasetamın, disfajinin diyet tedavisinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla birlikte alınması durumunda kalınlaştırıcı ajanın türüne ve sıvının viskozite (kalınlık) düzeyine bağlı olmaksızın, ilacın farmakokinetik etkinliğini ve biyoyararlanımını değiştirmedicine işareti etmektedir.

Tablo 4.7. Farklı iki türdeki kalınlaştırıcı ajanın, aynı viskozite (kalınlık) düzeyinde ilacın farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

	Nektar düzeyi		Bal düzeyi		Puding düzeyi		P*
	TUC %1,2	Multithick %4,0	TUC %2,4	Multithick %6,0	TUC %3,6	Multithick %8,0	
C _{max} (µg/mL)	50,4±8,41	36,2±10,61	50,6±9,67	35,1±15,98	44,6±13,03	33,0±24,32	0,136
t _{max} (saat)	1,5±0,35	1,3±0,61	2,2±1,89	1,6±0,80	1,0±0,55	1,5±0,50	0,415
AUC _{tüm}	327,2±77,11	254,9±76,09	335,5±124,76	223,2±104,22	263,9±81,63	205,3±121,92	0,116
AUC _{son}	327,2±77,11	254,9±76,09	335,5±124,76	223,2±104,22	260,5±85,53	199,9±113,02	0,094

TUC: Thicken Up Clear, C_{max}: Plazma doruk derişimi, t_{max}: Plazma doruk süresi, AUC_{tüm}: Plazma-derişim zaman eğrisinin (plazma profile) altında kalan tüm alan, AUC_{son}: Son deneysel noktaya kadar olan alan.

Test grupları: Toz haline getirilen levetirasetam + kalınlaştırılmış su. Kalınlaştırıcı ajanlar: (1) ksantan gamı: TUC, (2) modifiye mısır nişastası: Multithick.
*Dunnett testi.

5. TARTIŞMA

Bu deneysel araştırma, disfaji hastalarında, oral yolla ilaç alımını kolaylaştırmak için klinikte en sık başvurulanan yöntemlerden birisi olan tablet formundaki ilacın toz haline getirilerek bir miktar kalınlaştırılmış su (iki farklı tür kalınlaştırıcı ajan ile üç farklı terapötik viskozite düzeyinde) ile birlikte alınmasının farmakokinetik etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında, diyaliz membran yöntemi ile farklı çözünürlük ve permeabiliteye sahip dört farklı ilacın in vitro çözünürlükleri incelenmiş ve daha önceki yıllarda yapılmış olan in vitro çalışmalara benzer şekilde, kalınlaştırılmış su ile karıştırılarak verildiğinde, BCS Sınıf I, III ve IV grubundaki üç ilacın da kontrol grubuna göre çözünürlüğü ve dolayısıyla salım hızını azalttığı belirlenmiştir (44,45). Çalışmanın ikinci aşamasında, in vitro deneylerde çözünürlükte meydana gelen bu azalmanın, ilacın biyoyararlanımı üzerindeki etkilerini doğrulamak için model ilaç olarak seçilen levetirasetam (BCS Sınıf I) ile birlikte in vivo deneyler gerçekleştirilmiştir. Modifiye mısır nişastası ve ksantam gamı ile üç farklı viskozite düzeyinde (nektar, bal ve puding) hazırlanan kalınlaştırılmış su örnekleri, toz haline getirilen tek doz levetirasetam ile birlikte karıştırılarak tavşanlara intragastrik gavajla verilmiştir. İn vitro deneylerin aksine in vivo deneylerin sonucunda, disfajinin diyet tedavisinde kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla birlikte alınması durumunda, kalınlaştırıcı ajanın türüne veya sıvının viskozite (kalınlık) düzeyine bağlı olmaksızın levetirasetamın farmakokinetik etkinliğinin ve biyoyararlanımının anlamlı olarak değişmediği belirlenmiştir.

Biyofarmasötik Sınıflama Sistemi'ne göre ilaçlar oral uygulama sonrası biyoyararlanımı etkileyen iki önemli fizikokimyasal özellik olan "çözünürlük" (dissolüsyon) ve "intestinal permeabilite"ye göre sınıflandırılmaktadır (123). Literatürde, bu sınıflamaya göre kalınlaştırıcı ajanlarla birlikte verilmesi durumunda biyoyararlanım açısından en fazla etkilenen ilaçların BCS Sınıf I (yüksek çözünürlük, yüksek permeabilite) ve Sınıf III (yüksek çözünürlük, düşük permeabilite) grubunda yer alan ilaçlar olduğu bildirilmiştir (173,190). Bu çalışmanın ilk aşamasında, in vivo deneylerde kullanılacak etkin maddenin belirlenmesini sağlamak amacıyla, hem farklı çözünürlüğe sahip olmaları hem de klinikte yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle dört farklı ilacın (BCS Sınıf I: levetirasetam, BCS Sınıf II: karbamazepin, BCS Sınıf III: atenolol ve BCS Sınıf IV: sefiksim) diyaliz membran yöntemiyle in vitro

çözünürlük hızı değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan her iki kalınlaştırıcı ajanın da, tüm viskozite düzeylerinde levetirasetam, atenolol ve sefiksimin salım hızını, kontrol grubun göre anlamlı olarak azalttığı belirlenmiştir. Bu dört ilaç içerisinde yalnızca karbamazepinin salım profilinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasında karbamazepinin sudaki çözünürlüğünün çok düşük olmasının ve kontrol grubunda (yalnızca su eklenmiş) dahi çözünme hızının, çalışmadaki diğer etkin maddelerin çözünme hızından oldukça düşük olmasının (60 dakikanın sonunda çözünerek salım ortamına geçen karbamazepin miktarı %15,6, diğer etkin maddelerin miktarı %63,4-74,9) rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar çerçevesinde, test edilen diğer üç ilaç için de benzer bir eğilim görülmesi nedeniyle analitik yöntemin hassasiyeti göz önünde bulundurularak, test sonrası elde edilecek plazma konsantrasyonunun, tespit limiti (LOD) ve ölçüm alt limitinin (LOQ) altında kalmaması için çözünürlüğü en yüksek olan levetirasetam (BCS Sınıf I) ile in vivo deneylere devam edilmesi planlanmıştır.

Kalınlaştırıcı ajanların, ilaçların çözünme (dissolüsyon) hızı üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin öne sürülen çeşitli nedenler bulunmaktadır. Bu nedenlerin başında kalınlaştırıcı ajanların yol açtığı viskozite artışı gelmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, mide ya da salım (dissolüsyon) ortamında viskozite artışının, ilacın gastrointestinal sıvılarla karışmasını (tabletin ıslanarak çözünmesi) önleyen fiziksel bir bariyer oluşmasına, mide boşalması ve/veya intestinal geçiş süresinin uzamasına ve intestinal membrandan visköz lümene ilaç moleküllerinin difüzyonunun yavaşlamasına neden olabileceği gösterilmiştir (51,53,54,56,162,172–176). Ancak bu etkiler mide ya da salım ortamı viskozitesinin doğrudan ve belirgin olarak arttığı (örneğin 500 cP) durumlar için geçerlidir (besinlerle birlikte yüksek posa alımı, salım ortamına doğrudan kalınlaştırıcı ajanların eklenmesi vb.) (53,174). Bununla birlikte, disfaji hastalarında olduğu gibi ilaçların az miktarda (genellikle 15 gram bolus) kalınlaştırılmış su ile birlikte alınması durumunda, ilaç salımının ne derece etkilendiğini inceleyen çok az çalışma mevcuttur (44,45,183,185). Manrique ve ark.'nın (45) 2014 yılında yaptıkları ilk in vitro çalışmada, tüm kalınlaştırıcı ajanların (modifiye mısır nişastası, ksantan gamı, guar gamı, keçi boynuzu gamı içeren) disfaji diyetinde aspirasyonu önlemek için önerilen en yüksek viskozite düzeyinde (puding kıvamı) model ilaç olarak kullanılan atenololün çözünürlüğünü önemli oranda

sınırlandırdığı saptanmıştır. Düşük viskozite düzeylerinde (nektar/bal) ise atenololün çözünürlüğünün yalnızca ksantan gamı ile hazırlanan örneklerde azaldığı, modifiye mısır nişastası, keçi boynuzu gamı ya da guar gam ile nektar/bal kalınlığında hazırlanan örneklerde bu koşulun sağlanmadığı belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından 2016 yılında yapılan bir başka in vitro çalışmada da, bir önceki çalışmaya ek olarak hazırlama tekniği (kıvam artırıcıyı karıştırma sırası ve karıştırma şekli) ve ilacın (asetaminofen) dozaj formunun (tablet, efervesan, eliksir ve süspansiyon) da ilaç salımı üzerindeki etkileri incelenmiştir (44). Çalışmada, ilaçlarla birlikte karıştırılacak olan su örnekleri yalnızca ksantan gamı ile en üst koyuluk düzeyinde (puding kıvamı) hazırlanmıştır. Çalışmanın sonunda kıvam artırıcı eklenmesiyle, karıştırma şekli (manüel/mekanik) ya da ekleme sırasından bağımsız olarak tüm dozaj formlarının (eliksir, efervesan, süspansiyon vb. likit formlar dahil) salım hızının azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar in vitro koşullarda kıvam artırıcıların ilaç salımı üzerindeki etkilerinin, kullanılan kıvam artırıcının türüne ve viskozite düzeyine bağlı olarak değişebildiğine işaret etmiştir (44,45). Bununla birlikte, aynı araştırmalarda ilaçla birlikte karıştırılan 15 gram puding kıvamındaki bolusun (kalınlaştırılmış su), salım ortamının viskozitesine olan katkısını değerlendirmek için dissolüsyon testi sırasında salım ortamından (900 mL simüle gastrik sıvı) örnek olarak viskozite ölçümü (50 s^{-1} kayma hızında) yapılmıştır. Üç saatin sonunda ölçülen viskozite değerinin 0,82 – 1,56 cP arasında değiştiği saptanmıştır. Karşılaştırma yapmak amacıyla aynı miktarda ve koyuluktaki bolus 900 mL simüle gastrik sıvı içerisinde tamamen karıştırıldığında viskozitenin 1,09 – 5,92 cP arasında değiştiği görülmüştür. Bu değerler, açlık durumunda insanlarda gastrik sıvıda ölçülen viskozite aralığına (1,7-9,3 cP, 50 s^{-1} kayma hızında) oldukça yakındır (191). Dolayısıyla, ilaçlarla birlikte az miktarda (15 gram) alınan kalınlaştırılmış sıvıların ilaç salımı üzerindeki geciktirici etkisinde, ortam (mide) viskozitesindeki artışın etkisinin az olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte aynı çalışmalarda ilacın çözünürlüğündeki azalışın, ortam viskozitesindeki artıştan daha çok, kalınlaştırıcı ajanların ezilerek toz haline getirilen ilacın etrafında bir ağ yapısı (jel kabarcık) oluşturmasından ve bu şekilde ilacın salım ortamına difüze olmasını engellemesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular, ilaç endüstrisinde sürekli (kontrollü) salım özelliği kazandırılmak istenen katı dozaj formülasyonlara nişasta ya da doğal gamların eklenmesi ile paralellik göstermektedir

(113,178–182). Deneyler sırasında bu bariyerin özellikle ksantan gamı içeren kıvam artırıcılarla hazırlanan örneklerde daha baskın olarak görüldüğü belirtilse de, viskozite düzeyi arttıkça hem gam hem de modifiye mısır nişastası içeren örneklerde aynı etkinin olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin ksantan gamı içeren kıvam artırıcılarla ve yüksek viskozite düzeylerinde daha baskın olmasının, ksantan gamı zincirlerinin, solvent içerisindeki konformasyonunun sert çubuk şeklinde olmasından ve polimerin solüsyon içerisindeki konsantrasyonu (miktarı) arttıkça, sıvının ve dolayısıyla ilacın çevresinde daha karmaşık bir ağ yapısı oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (192).

Bu çalışma, disfaji tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki farklı türdeki (modifiye mısır nişastası ve ksantan gamı) kıvam artırıcı ile yine disfaji tedavisinde önerilen üç farklı terapötik sıvı kalınlık düzeyinin ilacın biyoyararlanımı üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. İlaç emiliminin ve biyoyararlanımın değerlendirmesinde kullanılan en önemli iki parametre plazma doruk derişimi (C_{max}) ve plazma derişim-zaman eğrisinin (plazma profilinin) altında kalan alandır (AUC) (193). Plazma düzeyinin, doruk derişimine ulaşması için gereken süre (t_{max}) ise kolay saptanamaması nedeniyle kantitatif değil, daha çok kalitatif bir biyoyararlanım parametresi olarak ifade edilmektedir. İn vitro çalışmalarda kalınlaştırıcı ajanların ilaç salımı üzerindeki geciktirici etkisinin, canlı bir organizmada ilacın biyoyararlanıma ne düzeyde yansıdığını belirlemek amacıyla yapılan bu araştırmada, kontrol grubuna göre deney gruplarında C_{max} ve AUC'nin daha düşük ve t_{max} 'ın kısmen daha yüksek olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Kalınlık düzeyi ve kullanılan kıvam artırıcı türünün etkisi değerlendirildiğinde, viskozite artışının ve modifiye nişasta bazlı kıvam artırıcının daha düşük C_{max} ve AUC düzeylerine yol açtığı, ancak yine farmakokinetik parametreler üzerindeki bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Daha önce yapılan in vivo çalışmalarda (183,185), yalnızca belirli bir viskozite düzeyinin ya da tek bir kalınlaştırıcı ajanın, ilacın farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisine bakılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Radhaskrinan ve ark.'nın (183) yapmış olduğu çalışmada, sağlıklı bireylere ksantan gamı ile koyulaştırılmış su (yalnızca puding kıvamında) ile birlikte ezilerek toz haline getirilen parasetamol verilmiştir. Çalışmanın sonunda kalınlaştırılmış su ile alınan birlikte alındığında, C_{max} 'ın kontrol gruplarına

göre (su+tam tablet ve su+ezilmiş tablet) anlamlı olarak azaldığı, t_{max} 'in ise su ile birlikte alınan tam tablete eşdeğer olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte total emilen parasetamol düzeyinde (AUC) kontrol ve test grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış ve en yüksek viskozite düzeyinde ksantan gamı ile kalınlaştırılmış su ile birlikte alınmasına rağmen parasetamolün biyoyararlanımındaki değişimin klinik açıdan önemsiz olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada in vitro-in vivo (IVIVC) korelasyon yöntemi kullanılarak, in vitro dissolüsyon testinin, kalınlaştırıcılarla birlikte alınan ilacın in vivo biyoeşdeğerliliğini tahmin etme gücü de değerlendirilmiş ancak in vitro testin, ilacın farmakokinetik parametrelerini doğru olarak kestiremediği saptanmıştır. Tomita ve ark. (185) tarafından yapılan bir başka hayvan çalışmasında ise yalnızca ksantan gamı ve agar gamı ile nektar (Japon Disfaji Diyeti: hafif-kalın) düzeyinde hazırlanmış örneklerin, farelerde magnezyum oksit tabletlerinin laksatif aktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiş ve çalışmanın sonunda agar bazlı kalınlaştırıcıların ilacın laksatif aktivitesini değiştirmedeği, ksantan gamı bazlı kalınlaştırıcıların ise ilacın laksatif aktivitesini azalttığı saptanmıştır.

Aynı türdeki kalınlaştırıcı ajanlar ve benzer viskozite düzeyleri kullanılmasına rağmen yapılan in vitro ve in vivo deneyler arasında ortaya çıkan bu farklılığı açıklamak amacıyla bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Öncelikle, in vitro deneylerde kullanılan standart bir dissolüsyon testi basit doğası gereği, oral kavite, farinks ve özofagustan geçiş sırasında bolusun yapısında meydana gelen değişiklikleri ölçememektedir. Nişasta ya da doğal gıamların eklenmesi ile hazırlanan sıvılar Newtonian olmayan akışkanlardır ve sudan daha visköz olan bu sıvılarda viskozite, sıcaklık ve kayma hızı gibi özelliklere bağlıdır (101). Buna göre kayma hızı arttıkça, görünür viskozite genellikle azalmaktadır (kayma incilmesi). Yutma süresince bolusun kayma hızı sabit değildir ve genellikle $1-1000 \text{ s}^{-1}$ arasında değiştiği düşünülür ancak genellikle en yaygın kabul gören kesim noktası 50 s^{-1} 'dir (194,195). Buna karşılık, midedeki fizyolojik koşulları taklit eden standart bir dissolüsyon testinde salım ortamında 50 rpm karıştırma hızındaki kayma hızı $0,2 - 92 \text{ s}^{-1}$ arasında değişmektedir (196). Dolayısıyla oral kavite, farinks ve özofagustan geçiş sırasında oluşan farklı kayma hızı nedeniyle bolusun viskozitesi, yapısı ve bütünlüğünde değişiklik meydana gelebilir. Yutma sırasında dil basıncı ile farinks ve özofagustaki kasların peristalsismi nedeniyle bolus mideye iletilmeden önce, içerisinde ilaç

partiküllerini ağ şeklinde tutan tek parça halindeki jel yapı kırılarak daha küçük parçalara ayrılabilir ve midedeki ilaç salımını kolaylaştırabilir. Bu etmen, sağlıklı bireylerde yapılan in vivo çalışmada, in vitro çalışmalara göre farklı sonuçlar elde edilmesini kısmen açıklayabilir. Ancak bu çalışmada olduğu gibi hayvan çalışmalarında, ilacın kalınlaştırılmış su ile karıştırıldıktan sonra intragastrik gavaj yöntemi ile doğrudan mideye verilmesi nedeniyle oral, faringeal ve özofageal süreçlerin bolus yapısında herhangi bir etkiye yol açması beklenemez. Yine de, midedeki peristaltik karıştırma, mide boşalma hızı ve gastrointestinal kanaldan geçiş süresi bolusun bütünlüğü ve yapısını etkileyen önemli parametrelerdir ve in vitro deneylerdeki simülasyonlar, canlı bir organizmada gerçekleşen olayları birebir yansıtmayabilir (60).

Bununla birlikte, disfaji tedavisinde kullanılan kıvam artırıcıların içerik (yardımcı maddeler ya da ek kalınlaştırıcı ajanlar vb.) ve özellikleri (dağılma, aynı görünür viskozitenin elde edilmesi için gereken ölçü ya da gramaj vb.), ülkeler ya da markalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada Türkiye piyasasında bulunan ve bir yaş üzeri hastalarda kullanılan iki farklı kıvam artırıcı kullanılmıştır. Thicken Up Clear (Nestle) temel olarak ksantan gamı içermekle birlikte yardımcı madde olarak maltodekstrin ve potasyum klorür de içermektedir. Nektar, bal ve puding koyuluk düzeyi için her 100 mL su içerisine eklenmesi gereken miktar sırasıyla 1,2 gram (1 ölçek), 2,4 gram ve 3,6 gramdır. Multithick (Abbott) ise tek başına modifiye mısır nişastası içerir ve içeriğinde herhangi bir yardımcı madde yoktur. Nektar, bal ve puding düzeyi için her 100 mL içerisine sırasıyla 4 gram (1,5 ölçek), 6 gram (2-2,5 ölçek) ve 8 gram (2,5-3,5 ölçek) Multithick eklenmesi gerekmektedir. Daha önceki çalışmalarda kullanılan (44,45,183) farklı markalara ait (çoğunlukla Avustralya ve Yeni Zelanda'da kullanılan) ticari ürünlerin içeriği ve kullanım miktarları bu çalışmadakinden farklıdır. Örneğin Manrique ve ark. (45) tarafından yapılan çalışmada, temel olarak ksantan gamı içeren ürünlerden birisinde ek olarak maltodekstrin, C vitamini ve kalsiyum klorid (Easythick Advanced, nektar-bal ve puding düzeyleri için gereken miktarlar: %2.0, %3.7, %9.1) bulunurken, diğer ürün (Janbak F, nektar-bal ve puding düzeyleri için gereken miktarlar: %6, %9 ve %12) herhangi bir yardımcı madde içermemektedir. Aynı çalışmada modifiye mısır nişastası içeren üründe (Nutilus, nektar-bal ve puding düzeyleri için gereken miktarlar: %2, %4

ve %6) yardımcı madde olarak maltodekstrin, tara gam, ksantan gamı ve guar gam da bulunmaktadır. Görüldüğü gibi baz olarak aynı kalınlaştırıcı ajanı içermesine rağmen kullanılan ürünlerin içerikleri ve aynı viskozite düzeyini elde etmek için gereken konsantrasyon (%a/h) değerleri birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Bu araştırmada, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, modifiye nişasta içeren kıvam artırıcının, ksantan gamı içeren kıvam artırıcıya göre C_{max} ve AUC'nin daha düşük olmasına yol açtığı belirlenmiştir. Bu sonuç, daha önce yapılan çalışmalarla ters düşmektedir. Bu araştırmada kullanılan ksantan gamı bazlı ürün (Thicken Up Clear), patentli ve inovatif bir teknoloji ile üretilmiş, son jenerik kıvam artırıcılardan birisidir. Bu nedenle daha düşük konsantrasyonda istenilen viskozitenin elde edilmesini sağlamaktadır. Polimer konsantrasyonu, viskoziteyi etkileyen en önemli etkenlerdendir. Kullanılan kıvam artırıcının miktarı arttıkça, ilaç partiküllerinin etrafında daha kompleks bir bariyer oluşmaktadır (192). Dolayısıyla, aynı viskozite düzeylerini (nektar, bal ve puding) elde etmek için kullanılan modifiye mısır nişastası miktarının (konsantrasyonu) diğer çalışmalarda kullanılan ürün için belirtilen miktardan daha yüksek, kullanılan ksantan gamı miktarının (konsantrasyonu) ise çok daha düşük olmasının bu sonuçların ortaya çıkışında etkili olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, özellikle örnek hazırlama esnasında, ksantan gamı içeren kıvam artırıcı (Thicken Up Clear) ile hazırlanan örneklerin daha akışkan ve berrak yapıda olduğu ve ilacın daha kolay dağıldığı, modifiye mısır nişastası içeren kıvam artırıcı (Multithick) ile hazırlanan örneklerin ise (aynı viskozite düzeyinde hazırlandığında) daha yoğun ve bulanık görüldüğü ve ilacın çözeltide daha zor dağıldığı gözlemlenmiştir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, ilacın dissolüsyonunu etkileyen en önemli reolojik özellik viskozitedir, ancak akma gerilimi (yield stress) gibi diğer bazı reolojik parametreler de bolusun gastrointestinal kanaldan akış ve kırılma ya da parçalanma durumunu etkileyerek ilaç salımını ve dolayısıyla biyoyararlanımı etkileyebilir. Ancak bu araştırmada yalnızca kalınlaştırılmış sıvı örneklerinin yalnızca viskozite ölçümleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, kalınlaştırılmış sıvı örnekleri hayvanlara intragastrik gavaj yöntemiyle verilmiştir. Bu nedenle yutma sırasında bolusun viskozitesi, yapısı ve bütünlüğünde kayma hızı ya da akma gerilimine bağlı oluşabilecek değişiklikler göz önüne alınmamıştır. Bununla birlikte,

çalışmada kullanılan kalınlaştırıcı ajanlardan modifiye mısır nişastası ince barsaklarda amilaz enzimi ile hidrolize olmakta, ksantan gamı ise kalın barsaktaki fermentatif bakteriler tarafından yıkılmaktadır. In vitro deneylerle karşılaştırıldığında in vivo modellerin en önemli avantajı sindirim kanalında ilacın salımı, emilimi ve metabolizmasını etkileyen önemli ve karmaşık etmenlerin birbiriyle etkileşimini ve dinamiklerini iyi taklit edebilmesidir (59,197). Ancak kemirgenler ve insanlarda gastrointestinal kanaldaki sindirim işlevleri birbirinden farklılık gösterebildiğinden, kullanılan kalınlaştırıcı ajanın türüne göre jel yapının hidrolize olma (ya da fermentasyona uğrama) ve yapısında tuttuğu su ve ilaç moleküllerini salım düzeyi insanlarda gerçekleşen durumundan farklılık gösterebilir. Son olarak, çalışmada model ilaç olarak levetirasetam kullanılmıştır. Bu model ilacın seçiminde klinikte disfajinin sık görüldüğü nöroloji hastaları tarafından nöbetleri kontrol altına almak amacıyla yaygın kullanılan bir ilaç olması, tablet boyutu nedeniyle hem çocuk hem de yaşlı bireyler için zorluk yaratabilmesi, BCS sınıflamasına göre kıvam artırıcı ajanlarla birlikte alındığından çözünürlüğün en fazla etkilendiği belirtilen BCS Sınıf I grubunda yer alması ve çalışmanın ilk aşamasında yapılan in vitro deneylerde de bu sonucun desteklenmesi etkili olmuştur. Levetirasetam, oral alım sonrası hızlıca emilen ve biyoyararlanımı %95'in üzerinde olan geniş terapötik indekse sahip bir ilaçtır (198). Çalışma sonunda ilacın yutma güçlüğü çeken hastalar tarafından, disfaji tedavisinde önerilen terapötik viskozite düzeylerinde ve yine tedavide yaygın olarak kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla birlikte alınması durumunda biyoyararlanımın, dolayısıyla da terapötik etkinliğinin anlamlı olarak azalmadığı saptanmıştır. Ancak bu durumun, seçilen ilacın terapötik indeksine göre farklılık gösterebileceği ve özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlarda bu düzeyde bir azalmanın dahi klinik sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Oral katı dozaj formundaki ilaçların etki gösterebilmesi için öncelikli şart hastanın güvenli bir yutma işlevine sahip olmasıdır. Disfajisi olan hastalarda aspirasyon, takılma ya da yutarken ağrı hissi gibi nedenlerle genellikle katı oral dozaj formundaki ilaçların yutulması zor veya riskli olabilir. Katı oral dozaj formun yutamayan hastalarda şurup, efervesan ya da süspanse olabilen tabletler gibi likit dozaj formların kullanımı bir alternatif olarak görülebilir, ancak disfajili bireylerde sıvı aspirasyonu sıklıkla görülür ve aspirasyon varlığında likit formların pratikte uygulanması mümkün değildir. Disfaji hastalarına ilaçların verilmesini kolaylaştırmak için klinikte en yaygın kullanılan yöntemlerden birisi de hastanın kendisi ya da bakımından sorumlu kişiler tarafından tabletin ezilmesi ya da kapsülün açılması ve toz halindeki ilacın bir miktar kalınlaştırılmış içeceklerle birlikte verilmesidir. Oral katı dozaj formların farmakolojik etkilerini gösterebilmesi için ilacın doğru zamanda salınması ve emilimin gerçekleştiği esas bölgeye uygun şekilde ulaştırılması gereklidir. In vitro çalışmalarda ilacın, disfaji tedavisinde aspirasyonu önlemek amacıyla kullanılan kalınlaştırıcı ajanlarla hazırlanan, viskozitesi yüksek sıvılarla birlikte karıştırılmasının, ilacın salımını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiş, ancak yapılan sınırlı sayıdaki in vivo çalışmada bu bulgular kısmen desteklenebilmiştir.

Bu çalışma, disfaji tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki farklı türdeki (modifiye mısır nişastası ve ksantan gamı) kıvam artırıcı ile yine disfaji tedavisinde önerilen üç farklı terapötik sıvı kalınlık düzeyinin ilacın biyoyararlanım üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmanın in vitro deneylerinde daha önceki çalışmaları destekler şekilde ilacın salım profilinin kıvam artırıcılarla anlamlı olarak değiştiği gösterilse de, bu etkilenimin ilacın in vivo biyoyararlanıma yansımadağı saptanmıştır.

Disfaji hastalarında mortalite ve morbidite riskinin azaltılması için oral yolla yeterli ve güvenli besin ve sıvı alımının sağlamanın yanında, oral yolla verilecek ilaçların biyoyararlanımı etkilenmeden ve hastanın yutma güvenliğini bozmadan en uygun hangi yolla ve ne şekilde verilmesi gerektiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Disfajide diyet modifikasyonlarına yönelik ulusal ve uluslararası rehberler ve öneriler bulunsa da, disfajili hastalarda oral yolla ilaç uygulamalarına ilişkin literatür verileri ve öneriler sınırlıdır. Kıvam artırıcı-ilaç etkileşiminin büyüklüğü, kıvam artırıcının ve

ilacın türüne (fizikokimyasal özelliklere) göre değişkenlik gösterebildiğinden, klinikte kıvam artırıcıların ilaç uygulamalarında birlikte verilmesine ilişkin genel bir öneri verilemez. Ancak klinikte hangi ilaçların ne sıklıkta değiştirildiğı, hangi ilaçların ne sıklıkta kalınlaştırılmış sıvılarla birlikte verildiğı, hangi koyulaştırıcı ajanların kullanıldığı, bu ajanların ve dozaj modifikasyonlarının, ilaçların terapötik etkinliğini nasıl değiştirdiğı ve özellikle hangi tür koyulaştırıcı ajanların, hangi grup ilaçların terapötik etkinliğini daha fazla etkilediğine yönelik araştırmalar yapılmalı ve sağlık profesyonellerinin disfajili hastalara ilaç verirken en uygun formun ve en doğru uygulama yolunun ne olduğuna karar vermelerini sağlayacak rehberler geliştirilmelidir. İleride yapılacak araştırmalarda, ilaç-kalınlaştırıcı ajanlar arasındaki etkileşimler değerlendirilirken, bolusun viskozite haricindeki reolojik özellikleri ve yutma mekaniğinin etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(5):259-70.
2. Affoo RH, Foley N, Rosenbek J, Shoemaker JK, Martin RE. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(12):2203-13.
3. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1403-28.
4. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 2017;1:140(6).
5. Ihara Y, Crary MA, Madhavan A, Gregorio DC, Im I, Ross SE, et al. Dysphagia and Oral Morbidities in Chemoradiation-Treated Head and Neck Cancer Patients. *Dysphagia*. 2018;33(6):739-48.
6. Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(4):311-5.
7. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36(12):2756-63.
8. Rofes L, Muriana D, Palomeras E, Vilardell N, Palomera E, Alvarez-Berdugo D, et al. Prevalence, risk factors and complications of oropharyngeal dysphagia in stroke patients: A cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018:e13338.
9. Chen PH, Golub JS, Hapner ER, Johns MM 3rd. Prevalence of perceived dysphagia and quality-of-life impairment in a geriatric population. *Dysphagia*. 2009;24(1):1-6.
10. Holland G, Jayasekeran V, Pendleton N, Horan M, Jones M, Hamdy S. Prevalence and symptom profiling of oropharyngeal dysphagia in a community dwelling of an elderly population: a self-reporting questionnaire survey. *Dis Esophagus*. 2011;24(7):476-80.
11. Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I. Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia*. 2004;19(4):266-71.
12. Park YH, Han HR, Oh BM, Lee J, Park JA, Yu SJ, et al. Prevalence and associated factors of dysphagia in nursing home residents. *Geriatr Nurs*. 2013;34(3):212-7.
13. Roy N, Stemple J, Merrill RM, Thomas L. Dysphagia in the elderly: Preliminary evidence of prevalence, risk factors, and socioemotional effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(11):858-65.

14. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, Sar-Shalom D, Saiz A, Montoya JG, et al. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: A population-based prospective study. *Age Ageing*. 2012;41(3):376–81.
15. Carrión S, Costa A, Ortega O, Verin E, Clavé P, Laviano A. Complications of oropharyngeal dysphagia: Malnutrition and aspiration pneumonia. Ekberg O, editor. *Medical Radiology. Dysphagia*. Medical Radiology. Springer, Cham; 2018.
16. Clavé P, De Kraa M, Arreola V, Girvent M, Farré R, Palomera E, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(9):1385–94.
17. Leonard RJ, White C, McKenzie S, Belafsky PC. Effects of bolus rheology on aspiration in patients with dysphagia. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(4):590–4.
18. Speyer R, Cordier R, Kim JH, Cocks N, Michou E, Wilkes-Gillan S. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(11):1249-58.
19. Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016;31(2):232-49.
20. Steele CM, Alsanei WA, Ayanikalath S, Barbon CEA, Chen J, Cichero JAY, et al. The Influence of Food Texture and Liquid Consistency Modification on Swallowing Physiology and Function: A Systematic Review. *Dysphagia*. 2015;30(1):2–26.
21. Bisch EM, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ, Lazarus CL. Pharyngeal effects of bolus volume, viscosity, and temperature in patients with dysphagia resulting from neurologic impairment and in normal subjects. *J Speech Hear Res*. 1994;37(5):1041–9.
22. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(9):1256–65.
23. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Swanson J, Clavé P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1169–79.
24. Alais C, Linden G. *Polysaccharides*. Food Biochemistry. US: Springer; 1991.
25. Raut VV, McKee GJ, Johnston BT. Effect of bolus consistency on swallowing - Does altering consistency help? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2001;258(1):49–53.
26. Lau ETL, Steadman KJ, Mak M, Cichero JAY, Nissen LM. Prevalence of swallowing difficulties and medication modification in community pharmacy customers. *Aust J Pharm*. 2015;96(1140):68–71.

27. Hansen DL, Tulinius D, Hansen EH. Adolescents' struggles with swallowing tablets: Barriers, strategies and learning. *Pharm World Sci.* 2008;30(1):65–9.
28. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: Prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(4):937–48.
29. Marquis J, Schneider MP, Payot V, Cordonier AC, Bugnon O, Hersberger KE, et al. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(6):1130–6.
30. Andersen O, Zweidorff OK, Hjelde T, Rødland EA. [Problems when swallowing tablets. A questionnaire study from general practice]. *Tidsskr den Nor laegeforening.* 1995;115(8):947–9.
31. Stegemann S, Gosch M, Breitreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *Int J Pharm.* 2012;430(1-2): 197-206.
32. Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm.* 2016;512(2):374–81.
33. Mehuys E, Dupond L, Petrovic M, Christiaens T, Van Bortel L, Adriaens E, et al. Medication management among home-dwelling older patients with chronic diseases: Possible roles for community pharmacists. *J Nutr Heal Aging.* 2012;16(8):721–6.
34. Wright D. Medication administration in nursing homes. *Nurs Stand.* 2002;16(42):33–8.
35. Barnes L, Cheek J, Nation RL, Gilbert A, Paradiso L, Ballantyne A. Making sure the residents get their tablets: medication administration in care homes for older people. *J Adv Nurs.* 2006;56(2):190–9.
36. Stubbs J, Haw C, Dickens G. Dose form modification - A common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients. *Int Psychogeriatrics.* 2008;20(3):616–27.
37. Haw C, Stubbs J. Administration of medicines in food and drink: a study of older inpatients with severe mental illness. *Int Psychogeriatr.* 2010;22(3):409–16.
38. Paradiso LM, Roughead EE, Gilbert AL, Cosh D, Nation RL, Barnes L, et al. Crushing or altering medications: What's happen residential aged-care facilities? *Australas J Ageing.* 2002;21(3):123–7.
39. Kelly J, Wright D, Wood J. Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: A multi-centre observational study. *J Adv Nurs.* 2011;67(12):2615–27.
40. Haw C, Stubbs J, Dickens G. An observational study of medication administration errors in old-age psychiatric inpatients. *Int J Qual Heal Care.* 2007;19(4):210–6.

41. Serrano Santos JM, Poland F, Wright D, Longmore T. Medicines administration for residents with dysphagia in care homes: A small scale observational study to improve practice. *Int J Pharm.* 2016;512(2):416–21.
42. Fay MA, Sheth RD, Gidal BE. Oral absorption kinetics of levetiracetam: The effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin Ther.* 2005;27(5):594–8.
43. Wells KA, Losin WG. In vitro stability, potency, and dissolution of duloxetine enteric-coated pellets after exposure to applesauce, apple juice, and chocolate pudding. *Clin Ther.* 2008;30(7):1300–8.
44. Manrique YJ, Sparkes AM, Cichero JAY, Stokes JR, Nissen LM, Steadman KJ. Oral medication delivery in impaired swallowing: thickening liquid medications for safe swallowing alters dissolution characteristics. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(9):1537–44.
45. Manrique YJ, Lee DJ, Islam F, Nissen LM, Cichero JAY, Stokes JR, et al. Crushed tablets: Does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release? *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17(2):207–19.
46. Kelly J, Eggleton A, Wright D. An analysis of two incidents of medicine administration to a patient with dysphagia. *J Clin Nurs.* 2011;20(1–2):146–55.
47. Gill D, Spain M, Edlund BJ. Crushing or splitting medications: Unrecognized hazards. *J Gerontol Nurs.* 2012;38(1):8–12.
48. Paparella S. Identified safety risks with splitting and crushing oral medications. *J Emerg Nurs.* 2010;36(2):156–8.
49. Carrier MN, Garinot O, Vitzling C. Stability and compatibility of tegaserod from crushed tablets mixed in beverages and foods. *Am J Heal Pharm.* 2004;61(11):1135–42.
50. Levy G, Jusko WJ. Effect of viscosity on drug absorption. *J Pharm Sci.* 1965;54(2):219–25.
51. Jaffe JM, Colaizzi JL, Barry H. Effects of dietary components on GI absorption of acetaminophen tablets in man. *J Pharm Sci.* 1971;60(11):1646–50.
52. Soci MM, Parrott EL. Influence of viscosity on absorption from nitrofurantoin suspensions. *J Pharm Sci.* 1980;69(4):403–6.
53. Radwan A, Amidon GL, Langguth P. Mechanistic investigation of food effect on disintegration and dissolution of BCS class III compound solid formulations: The importance of viscosity. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;33(7):403–16.
54. Parojčić J, Vasiljević D, Ibrić S, Djurić Z. Tablet disintegration and drug dissolution in viscous media: Paracetamol IR tablets. *Int J Pharm.* 2008;355(1–2):93–9.
55. Ehrlein HJ, Pröve J. Effect of viscosity of test meals on gastric emptying in dogs. *Q J Exp Physiol.* 1982;67(3):419–25.

56. Reppas C, Eleftheriou G, MacHeras P, Symillides M, Dressman JB. Effect of elevated viscosity in the upper gastrointestinal tract on drug absorption in dogs. *Eur J Pharm Sci.* 1998;6(2):131–9.
57. Kalantzi L, Polentarutti B, Alberty T, Laitmer D, Abrahamsson B, Dressman J, et al. The delayed dissolution of paracetamol products in the canine fed stomach can be predicted in vitro but it does not affect the onset of plasma levels. *Int J Pharm.* 2005;296(1–2):87–93.
58. Cichero JAY. Thickening agents used for dysphagia management: Effect on bioavailability of water, medication and feelings of satiety. *Nutr J.* 2013;12(1):54.
59. Sjögren E, Abrahamsson B, Augustijns P, Becker D, Bolger MB, Brewster M, et al. In vivo methods for drug absorption - Comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects. *Eur J Pharm Sci.* 2014;57(1):99–151.
60. Alqahtani S, Mohamed LA, Kaddoumi A. Experimental models for predicting drug absorption and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(10):1241-54.
61. Nokhodchi A, Asare-Addo K. Drug release from matrix tablets: Physiological parameters and the effect of food. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(9):1401-18.
62. Scarborough D, Brink KE, Bailey-Van Kuren M. Open-cup drinking development: a review of the literature. *Dysphagia.* 2018;33(3):293–302.
63. Ekberg O. Oral and Pharyngeal Function and Dysfunction. Ekberg O, editor. *Medical Radiology. Dysphagia. Medical Radiology.* Springer, Cham; 2017.
64. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing: Normal and Abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4): 691–707.
65. Logemann JA. Swallowing disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):563–73.
66. Penman JP, Thomson M. A review of the textured diets developed for the management of dysphagia. *J Hum Nutr Diet.* 1998;11:51-60.
67. Cichero JAY, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas RO, et al. Development of International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Fluids Used in Dysphagia Management: The IDDSI Framework. *Dysphagia.* 2017;32(2):293–314.
68. American Dietetic Association. *National Dysphagia Diet: Standardization for Optimal Care.* [Chicago Ill.]: American Dietetic Association; 2002.
69. Atherton M, Bellis-Smith N, Cichero JAY, Suter M. Texture-modified foods and thickened fluids as used for individuals with dysphagia: Australian standardised labels and definitions. *Nutr Diet.* 2007;64(Suppl 2):53–76.
70. Humbert IA, Robbins JA. Dysphagia in the elderly. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19:853-66.

71. Butler SG, Stuart A, Leng X, Wilhelm E, Rees C, Williamson J, et al. The relationship of aspiration status with tongue and handgrip strength in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(4):452-8.
72. Nagaratnam N, Nagaratnam K, Cheuk G. Diseases in the elderly: Age-related changes and pathophysiology. *Diseases in the Elderly: Age-Related Changes and Pathophysiology*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
73. Serra-Prat M, Hinojosa G, López D, Juan M, Fabr  E, Voss DS, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):186-7.
74. Steele CM, Greenwood C, Ens I, Robertson C, Seidman-Carlson R. Mealtime difficulties in a home for the aged: Not just dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12(1):43–51.
75. Streicher M, Wirth R, Schindler K, Sieber CC, Hiesmayr M, Volkert D. Dysphagia in Nursing Homes—Results From the NutritionDay Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(2):141-147.e2.
76. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clav  P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing*. 2009;39(1):39–45.
77. Horner J, Alberts MJ, Dawson D V, Cook GM. Swallowing in Alzheimer’s disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1994;8(3):177–89.
78. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson’s Disease, Alzheimer’s Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia*. 2016;31(3):434–41.
79. Langmore SE, Olney RK, Lomen-Hoerth C, Miller BL. Dysphagia in patients with frontotemporal lobar dementia. *Arch Neurol*. 2007;64(1):58–62.
80. Chen A, Garrett CG. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateral sclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):500–4.
81. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: Prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(6):397–401.
82. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric dysphagia: Physiology, assessment, and management. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:24–31.
83. Erasmus CE, Van Hulst K, Rotteveel JJ, Willemsen MAAP, Jongerius PH. Clinical practice: Swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):409-14.
84. O’Neill AC, Richter GT. Pharyngeal dysphagia in children with down syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg (United States)*. 2013;149(1):146–50.
85. Malandraki G, Robbins J. Dysphagia. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, series editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier B.V.; 2013.

86. Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(11).
87. Gallegos C, Brito-de la Fuente E, Clavé P, Costa A, Assegehegn G. Nutritional Aspects of Dysphagia Management. *Adv Food Nutr Res.* 2017;81:271-318.
88. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the eating assessment tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(12):919–24.
89. Suiter DM, Leder SB. Clinical utility of the 3-ounce water swallow test. *Dysphagia.* 2008;23(3):244–50.
90. Pokieser P, Scharitzer M. The Clinical and Radiological Approach to Dysphagia. Ekberg O, editor. *Dysphagia: Diagnosis and Treatment.* 2nd ed. Cham:Springer International Publishing; 2019.
91. Giraldo-Cadavid LF, Leal-Leaño LR, Leon-Basantés GA, Bastidas AR, García R, Ovalle S, et al. Accuracy of endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing for oropharyngeal dysphagia. *Laryngoscope.* 2017;127(9):2002–10.
92. Bülow M. The Therapeutic Swallowing Study. Ekberg O, editor. *Dysphagia: Diagnosis and Treatment.* 2nd ed. Cham: Springer International Publishing; 2019.
93. Steele CM. Exercise-based approaches to dysphagia rehabilitation. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;72:109–17.
94. Mahieu HF, Kos MP. Surgical Aspects of Pharyngeal Dysfunction, Dysphagia, and Aspiration. Ekberg O, editor. *Dysphagia: Diagnosis and Treatment.* *Dysphagia. Medical Radiology.* Cham: Springer; 2018.
95. Speyer R. Behavioral Treatment of Oropharyngeal Dysphagia. Ekberg O, editor. *Dysphagia: Diagnosis and Treatment.* *Dysphagia. Medical Radiology.* Cham: Springer; 2017.
96. Cichero JAY, Steele C, Duivesteyn J, Clavé P, Chen J, Kayashita J, et al. The Need for International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Liquids Used in Dysphagia Management: Foundations of a Global Initiative. *Curr Phys Med Rehabil Reports.* 2013;1(4):280–91.
97. Saitoh E, Shibata S, Matsuo K, Baba M, Fujii W, Palmer JB. Chewing and food consistency: Effects on bolus transport and swallow initiation. *Dysphagia.* 2007;22(2):100–7.
98. Samuels R, Chadwick DD. Predictors of asphyxiation risk in adults with intellectual disabilities and dysphagia. *Intellect Disabil Res.* 2006;50(Pt 5):362-70.
99. Okamoto N, Tomioka K, Saeki K, Iwamoto J, Morikawa M, Harano A, et al. Relationship between swallowing problems and tooth loss in community-dwelling independent elderly adults: The Fujiwara-kyo study. *Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):849-53.

100. Morley RE, Ludemann JP, Moxha JP, Kozak FK, Riding KH. Foreign body aspiration in infants and toddlers: Recent trends in British Columbia. *J Otolaryngol*. 2004;33(1):37-41.
101. Çelebi N. Reoloji. Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z, Doğanay T, ve diğ. (ed). *Modern Farmasötik Teknoloji*. Ankara: Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; 2007.
102. Reimers-Neils L, Logemann J, Larson C. Viscosity effects on EMG activity in normal swallow. *Dysphagia*. 1994;9(2):101-6.
103. Inamoto Y, Saitoh E, Okada S, Kagaya H, Shibata S, Ota K, et al. The effect of bolus viscosity on laryngeal closure in swallowing: Kinematic analysis using 320-row area detector CT. *Dysphagia*. 2013;28(1):33-42.
104. Sharpe K, Ward L, Cichero J, Sopade P, Halley P. Thickened fluids and water absorption in rats and humans. *Dysphagia*. 2007;22(3):193-203.
105. Tharanathan RN. Starch - Value addition by modification. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(5):371-84.
106. Hanson B, Cox B, Kaliviotis E, Smith CH. Effects of saliva on starch-thickened drinks with acidic and neutral pH. *Dysphagia*. 2012;27(3):427-35.
107. Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A comparative study between modified starch and xanthan gum thickeners in post-stroke oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia*. 2016;31(2):169-79.
108. Garcia JM, Chambers IV E, Matta Z, Clark M. Viscosity measurements of nectar- and honey-thick liquids: Product, liquid, and time comparisons. *Dysphagia*. 2005;20(4):325-35.
109. Matta Z, Chambers IV E, Garcia JM, Helverson JMG. Sensory characteristics of beverages prepared with commercial thickeners used for dysphagia diets. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(7):1049-54.
110. Macqueen CE, Taubert S, Cotter D, Stevens S, Frost GS. Which commercial thickening agent do patients prefer? *Dysphagia*. 2003;18(1):46-52.
111. Horwarth M, Ball A, Smith R. Taste preference and rating of commercial and natural thickeners. *Rehabil Nurs*. 2005;30(6):239-46.
112. Becker A, Katzen F, Pühler A, Ielpi L. Xanthan gum biosynthesis and application: A biochemical/genetic perspective. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1998;50(2):145-52.
113. Bhardwaj TR, Kanwar M, Lal R, Gupta A. Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. *Drug Dev Ind Pharm*. 2000;26(10):1025-38.
114. Singh A, Sharma PK, Malviya R. Release behavior of drugs from various natural gums and polymers. *Polim Med*. 2011;41(4):73-80.
115. U.S. Food Drug Administration (FDA). CFR - Code of Federal Regulations [Internet]. 2019. [Erişim tarihi 3 Aralık 2019]. Erişim adresi: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>.

116. Daly J, Tomlin J, Read NW. The effect of feeding xanthan gum on colonic function in man: correlation with in vitro determinants of bacterial breakdown. *Br J Nutr.* 1993;69(3):897–902.
117. de Almeida TM, Germini MFC, Kovacs C, Soares AMNGF, Magnoni D, Sousa AGMR. Risk of excessive sodium intake in the use of a thickener for dysphagia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):e15-7.
118. Beal J, Silverman B, Bellant J, Young TE, Klontz K. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a Xanthan gum-containing thickening agent. *J Pediatr.* 2012;161(2):354–6.
119. British Dietetic Association Hospital Caterers Association. Dysphagia diet food texture descriptions. [Internet]. 2011. [Erişim tarihi 3 Aralık 2019]. Erişim adresi: <http://www.hospitalcaterers.org/media/1160/dysphagia-descriptors.pdf>.
120. Leder SB, Judson BL, Sliwinski E, Madson L. Promoting safe swallowing when puree is swallowed without aspiration but thin liquid is aspirated: Nectar is enough. *Dysphagia.* 2013;28(1):58–62.
121. Robbins J, Gensler G, Hind J, Logemann JA, Lindblad AS, Brandt D, vd. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):509–18.
122. Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm.* 2010;7(5):1388-405.
123. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413-20.
124. Hodayun B, Lin X, Choi HJ. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics.* 2019;11(3). pii: E129.
125. Kostewicz ES, Abrahamsson B, Brewster M, Brouwers J, Butler J, Carlert S, et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2014;57:342-66.
126. Ferrua MJ, Singh RP. Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *J Food Sci.* 2010;75(7):151-62.
127. Scholz A, Kostewicz E, Abrahamsson B, Dressman JB. Can the USP paddle method be used to represent in-vivo hydrodynamics? *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(4):443–51.
128. Lu Z, Fassihi R. Mechanistic approach to understanding the influence of USP Apparatus I and II on dissolution kinetics of tablets with different operating release mechanisms. *APS PharmSciTech.* 2017;18(2):462-72.
129. Levy G, Leonards JR, Procknal JA. Development of in vitro dissolution tests which correlate quantitatively with dissolution rate-limited drug absorption in man. *J Pharm Sci.* 1965;54(12):1719–22.
130. Ranjan A, Jha PK. Experiments and modeling of controlled release behavior of commercial and model polymer-drug formulations using dialysis membrane method. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(2):515-28.

131. Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman JB. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update. *Pharm Res.* 2008;25(7):1663–76.
132. Blanquet S, Zeijdner E, Beyssac E, Meunier JP, Denis S, Havenaar R, et al. A dynamic artificial gastrointestinal system for studying the behavior of orally administered drug dosage forms under various physiological conditions. *Pharm Res.* 2004;21(4):585–91.
133. Nemutlu E, Eroğlu İ, Eroğlu H, Kır S. In vitro release test of nano-drug delivery systems based on analytical and technological perspectives. *Curr Anal Chem.* 2018;15(4):373–409.
134. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TCG, Rademaker CMA, et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):241–9.
135. Boateng J. Drug delivery innovations to address global health challenges for pediatric and geriatric populations (through improvements in patient compliance). *J Pharm Sci.* 2017;106(11):3188–98.
136. Lau ETL, Steadman KJ, Cichero JAY, Nissen LM. Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;135:75–84.
137. Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics.* 2007;119(4):e893-9.
138. Derkay CS, Schechter GL. Anatomy and physiology of pediatric swallowing disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31(3):397–404.
139. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65.
140. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430-9.
141. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging.* 2012;7:287-98.
142. Mc Gillicuddy A, Crean AM, Sahm LJ. Older adults with difficulty swallowing oral medicines: A systematic review of the literature *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):141-51.
143. Tordoff JM, Bagge ML, Gray AR, Campbell AJ, Norris PT. Medicine-taking practices in community-dwelling people aged ≥ 75 years in New Zealand. *Age Ageing.* 2010;39(5):574–80.
144. Carnaby-Mann G, Crary M. Pill swallowing by adults with dysphagia. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2005;131(11):970–5.
145. Nissen LM, Haywood A, Steadman KJ. Solid medication dosage form modification at the bedside and in the pharmacy of Queensland Hospitals. *J Pharm Pract Res.* 2009;39(2):129–34.

146. Kirkevold Ø, Engedal K. What is the matter with crushing pills and opening capsules? *Int J Nurs Pract.* 2010;16(1):81–5.
147. Kelly J, Wright D. Administering medication to adult patients with dysphagia. *Nurs Stand.* 2009;23(29):62–8.
148. Zraggen L, Faré PB, Lava SAG, Simonetti GD, Fossali EF, Amoruso C, et al. Palatability of crushed β -blockers, converting enzyme inhibitors and thiazides. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(5):544–6.
149. Yamamoto T. Tablet formulation of levothyroxine is absorbed less well than powdered levothyroxine. *Thyroid.* 2003;13(12):1177–81.
150. Cornish P. “Avoid the crush”: Hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *CMAJ.* 2005;172(7):871–2.
151. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother.* 2003;37(10):1420–3.
152. Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. *J Interv Cardiol.* 2009;22(4):385–9.
153. Henney HR, Fitzpatrick A, Stewart J, Runyan JD. Relative bioavailability of tizanidine hydrochloride capsule formulation compared with capsule contents administered in applesauce: a single-dose, open-label, randomized, two-way, crossover study in fasted healthy adult subjects. *Clin Ther.* 2008;30(12):2263–71.
154. Bourdenet G, Giraud S, Artur M, Dutertre S, Dufour M, Lefèbvre-Caussin M, et al. Impact of recommendations on crushing medications in geriatrics: From prescription to administration. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(3):316–20.
155. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019;134:31–59.
156. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 2017;77(17):1833–55.
157. Varum FJO, Hatton GB, Basit AW. Food, physiology and drug delivery. *Int J Pharm.* 2013;457(2):446–60.
158. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. [Internet]. 2002. [Erişim tarihi 10 Aralık 2019]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf>.
159. Li M, Zhao P, Pan Y, Wagner C. Predictive performance of physiologically based pharmacokinetic models for the effect of food on oral drug absorption: Current status. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(2):82–9.
160. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481–502.

161. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry. [Internet]. 2017. [Erişim tarihi 10 Aralık 2019]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/70963/download>.
162. Cvijić S, Parojčić J, Langguth P. Viscosity-mediated negative food effect on oral absorption of poorly-permeable drugs with an absorption window in the proximal intestine: In vitro experimental simulation and computational verification. *Eur J Pharm Sci.* 2014;61(1):40–53.
163. Gidal BE, Maly MM, Kowalski JW, Rutecki PA, Pitterle ME, Cook DE. Gabapentin absorption: effect of mixing with foods of varying macronutrient composition. *Ann Pharmacother.* 1998;32(4):405–9.
164. McLean A, Browne S, Zhang Y, Slaughter E, Halstenson C, Couch R. The influence of food on the bioavailability of a twice-daily controlled release carbamazepine formulation. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(2):183–6.
165. Lee ID, Hunt TL, Bradley CR, Copp C, Griffiths L, Brobst-Kromer J. Effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly of coadministering ramipril with water, apple juice, and applesauce. *Pharm Res.* 1996;13(4):639–42.
166. Kaul S, Ji P, Lu M, Nguyen KL, Shangguan T, Grasela D. Bioavailability in healthy adults of efavirenz capsule contents mixed with a small amount of food. *Am J Heal Pharm.* 2010;67(3):217–22.
167. Song Y, Chang M, Suzuki A, Frost RJA, Kelly A, LaCreta F, et al. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther.* 2016;38(7):1674-1685.e1.
168. Tousseeva A, Jackson JD, Redell M, Henry T, Hui M, Capurso S, et al. Stability and recovery of DIFICID(®) (Fidaxomicin) 200-mg crushed tablet preparations from three delivery vehicles, and administration of an aqueous dispersion via nasogastric tube. *Drugs R D.* 2014;14(4):309–14.
169. Yin OQP, Rudoltz M, Galetic I, Filian J, Krishna A, Zhou W, et al. Effects of yogurt and applesauce on the oral bioavailability of nilotinib in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(11):1580–6.
170. Jann MW, Bean J, Fidone GS. Interaction of dietary pudding with phenytoin. *Pediatrics.* 1986;78(5):952–3.
171. Damle BD, Yan J-H, Behr D, O'Mara E, Nichola P, Kaul S, et al. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(4):419–27.
172. Abrahamsson B, Albery T, Eriksson A, Gustafsson I, Sjöberg M. Food effects on tablet disintegration. *Eur J Pharm Sci.* 2004;22(2–3):165–72.
173. Huupponen R, Seppälä P, Iisalo E. Effect of guar gum, a fibre preparation, on digoxin and penicillin absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(2):279–81.

174. Radwan A, Ebert S, Amar A, Münnemann K, Wagner M, Amidon GL, et al. Mechanistic understanding of food effects: Water diffusivity in gastrointestinal tract is an important parameter for the prediction of disintegration of solid oral dosage forms. *Mol Pharm*. 2013;10(6):2283–90.
175. Radwan A, Wagner M, Amidon GL, Langguth P. Bio-predictive tablet disintegration: Effect of water diffusivity, fluid flow, food composition and test conditions. *Eur J Pharm Sci*. 2014;57(1):273–9.
176. Sarisuta N, Parrott EL. Relationship of dissolution rate to viscosity of polymeric solutions. *J Pharm Sci*. 1982;71(12):1375–80.
177. Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(3):233-54.
178. Quinten T, De Beer T, Onofre FO, Mendez-Montealvo G, Wang YJ, Remon JP, et al. Sustained-release and swelling characteristics of xanthan gum/ethylcellulose-based injection moulded matrix tablets: In vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci*. 2011;100(7):2858–70.
179. El-Gazayerly ON. Release of pentoxifylline from xanthan gum matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29(2):241–6.
180. Phaechamud T, Ritthidej GC. Sustained-release from layered matrix system comprising chitosan and xanthan gum. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007;33(6):595–605.
181. Mughal MA, Iqbal Z, Neau SH. Guar gum, xanthan gum, and HPMC can define release mechanisms and sustain release of propranolol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(1):77–87.
182. Hong Y, Liu G, Gu Z. Drug Delivery Recent advances of starch-based excipients used in extended-release tablets: a review Recent advances of starch-based excipients used in extended-release tablets: a review. *Drug Deliv*. 2016;23(1):12–20.
183. Radhakrishnan C, Nissen L, Cichero JAY, Reuter S, Steadman KJ. Delivering crushed paracetamol tablets using thickened fluids: does it alter the pharmacokinetics? In: Australasian Pharmaceutical Science Association, 2014 (Unpublished).
184. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. [Internet]. 1997. [Erişim tarihi 3 Aralık 2019]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/70936/download>.
185. Tomita T, Goto H, Yoshimura Y, Kato K, Yoshida T, Tanaka K, et al. Effect of food thickener on dissolution and laxative activity of magnesium oxide tablets in mice. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(4):648–51.
186. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of Guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm Metab Res*. 1989;21(2):81–3.

187. Lippert C, Gbenado S, Qiu C, Lavin B, Kovacs SJ. The bioequivalence of telithromycin administered orally as crushed tablets versus tablets swallowed whole. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(9):1025–31.
188. Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu JP. In vitro dissolution profile comparison-Statistics and analysis of the similarity factor, f₂. *Pharm Res*. 1998;15(6):889–96.
189. Strolin Benedetti M, Coupez R, Whomsley R, Nicolas JM, Collart P, Baltes E. Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog. *Xenobiotica*. 2004;34(3):281–300.
190. Watanabi K, Yakou S, Takayama K, Machida Y, Naga T. Factors Affecting Prednisolone Release from Hydrogels Prepared with Water-Soluble Dietary Fibers, Xanthan and Locust Bean Gums. *Chem Pharm Bull*. 1992;40(2):459–62.
191. Pedersen PB, Vilmann P, Bar-Shalom D, Müllertz A, Baldursdottir S. Characterization of fasted human gastric fluid for relevant rheological parameters and gastric lipase activities. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;85(3 Pt B):958-65.
192. Saha D, Bhattacharya S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review. *J Food Sci Technol*. 2010;47(6):587-97.
193. Ağabeyoğlu İ. Biyofarmasötik. Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z, Doğanay T, ve diğ. (ed). *Modern Farmasötik Teknoloji*. Ankara: Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; 2007.
194. Popa Nita S, Murith M, Chisholm H, Engmann J. Matching the rheological properties of videofluoroscopic contrast agents and thickened liquid prescriptions. *Dysphagia*. 2013;28(2):245–52.
195. Gallegos C, Quinchia LA, Ascanio G, Salinas-Vázquez M, Fuente EB la. Rheology and Dysphagia: An Overview. *Annual Transactions of The Nordic Rheology Society*. 2012;20:3-10.
196. Kukura J, Baxter JL, Muzzio FJ. Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions. *Int J Pharm*. 2004;279(1–2):9–17.
197. Musther H, Olivares-Morales A, Hatley OJD, Liu B, Rostami Hodjegan A. Animal versus human oral drug bioavailability: Do they correlate? *Eur J Pharm Sci*. 2014;57(1):280–91.
198. Ulloa CM, Towfigh A, Safdieh J. Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:467-76.