

İlaçların Beslenme ve Besin Öğeleri Üzerine Etkileri

Duygu ÇORUM¹, Kamil ÜNEY²

¹Kastamonu Üniversitesi, Araç Rafet Vergili Meslek Yüksekokulu, Kastamonu

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya

Özet

İlaçların beslenme ve besin öğeleri üzerine etkileri tedavide istenen ve istenmeyen durumlara sebep olması sebebiyle dikkat çekici araştırma konularından biridir. Günümüzde bireysel tedavinin ön plana çıkmasıyla bireysel farklılıklar özellikle de beslenme şekli önem kazanmaktadır. Tedavide istenmeyen durumları en aza indirmek veya istenen durumların oluşmasını sağlamak amacıyla ilaçların beslenme ve besin öğeleri üzerine etkilerinin bilinmesi önemlidir. Bu makalede ilaçların besin alımı ve besin öğeleri üzerine etkilerinin temel mekanizmaları ile çeşitli yaşam dönemlerinde ilaç-besin etkileşimleri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelime: Beslenme, besin öğeleri, etki, ilaç

Effects of Drugs on Nutrition and Nutritional Ingredients

Summary

Effects of drugs on the nutrition and nutritional ingredients is one of the remarkable research due to lead to their desirable and undesirable effects. In today, individual differences including especially the nutrition formal become important with the come into prominence of the individual treatment. The knowledge about drug effects on the nutrition and nutritional ingredients are now important to minimize undesirable situations or to form of desired states. This review provides the information about effects of drugs on the nutrition and nutritional ingredients and drug-nutriton interaction in living periods.

Keywords: Drug, effect, nutrition, nutritional ingredients

GİRİŞ

İlaç ve besin arasındaki fiziksel, kimyasal, fizyolojik ve patofizyolojik ilişkilerin neticesinde meydana gelen olaylara ilaç-besin etkileşimi denir. Bu etkileşimler genelde ilaç emiliminin bozulması ve ilaç kaynaklı besin eksikliği gibi zararlı etkilerin yanında iştahın artması yada ilaç toksisitesinin antidotu olarak vitamin kullanılması gibi faydalı etkiler de olabilmektedir. Ancak, bu etkiler ilaç tedavisini önlediğinde, beslenme durumunu bozduğunda ve toksisiteye sebep olduğunda önemlidir (1). İlaçlar besinlerin metabolizmasını, tat algısını

ve vücut ağırlığını değiştirerek, emilimini azaltarak ve mineral ile vitamin eksikliğine sebep olarak doğrudan ya da dolaylı olarak beslenme durumunu etkiler (Tablo 1). İlaçın beslenme üzerindeki etkisi ilacın verilme amacı olan hastalık tarafından maskelenebilmektedir. Genelde bir ilacın etkisinin artması ya da azalması ile ilgili etkileşim çalışmalarına odaklanılırken ilacın beslenme üzerindeki etkileri göz ardı edilmektedir. Bu makalede besin alımı ve besin öğeleri üzerine ilaçların etkileri ile çeşitli yaşam dönemlerinde ilaç-besin

etkileşimleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

1. BESİN ALIMININ DEĞİŞMESİ

1.1. Ağırlık Kaybına Neden Olan İlaçlar

İlaçlar bulantı, kusma, ağzı kuruluğu ve iştah kaybına sebep olarak besin alımının azalmasına ve sağlığın bozulmasına neden olmaktadır (2). İştah azalması ya da kaybının primer ve sekonder sebepleri vardır. Primer sebepler merkezi ve çevresel olarak hareket eden maddelerden oluşmaktadır. Merkezi etki gösterenler dekstroamfetamin gibi katekolaminerjik, levodopa gibi dopaminerjik, naloksan gibi endorfin modülatörler, fenfluramin gibi serotoninerjik maddelerdir. Çevresel olarak etki edenler ise metil selüloz gibi hacim verici maddeler ve levodopa gibi gastrik boşalmayı önleyen ajanlardır. Sekonder sebepler arasında toksik dozunda bulantı ve kusmaya neden olan digoksin, tat kaybına neden olan penisilamin ve ağzı iltihabına neden olan fluorourasil gibi ilaçlar ile hepatotoksik olan alkol gösterilebilir (1).

1.2. Ağırlık Artışına Neden Olan İlaçlar

İlaçların neden olduğu ağırlık artışı tedavi esnasında karşılaşılabilecek problemler arasındadır. Ağırlık artışının boyutu ilaca, dozuna ve tedavi süresine göre değişmektedir (3). Ağırlık artışı depresyon ve psikoz tedavisinin önemli istenmeyen etkilerindedir (4). Şizofreni ve psikoz tedavisinde kullanılan atipik antipsikotikler (olanzapin, klozapin) fiziksel aktivitenin azalmasına ve metabolizmanın yavaşlamasına neden olarak ağırlık artışına neden olurlar. Ağırlık artışı vücut ağırlığı ve iştah üzerine etkili reseptörlerin bloke edilmesinden dolayı meydana gelebilir. Ayrıca antipsikotik ilaçlar ile iştah ve obeziteyi düzenleyen hormonlar arasındaki ilişki de ağırlık kazanımını açıklamaktadır (5). Antipsikotiklerin neden olduğu ağırlık artışında merkezi histamin H1 reseptör antagonizmasına bağlı iştah artışı ve insülin duyarlılığından kaynaklı metabolik profilin değişmesi de rol oynar (6). Besin alımı ve enerji alımını düzenleyen hormonlardan biri olan leptin ile olanzapin ve klozapin tedavisi arasındaki ilişkiden dolayı meydana gelen ağırlık artışı antipsikotiklerle hormonlar arasındaki mekanizmayı örneklendirmektedir (5). Antipsikotikler, beta blokörler, steroidler, oral kontraseptifler, valproat, anabolik steroidler, fenelzin ve trisiklik antidepresanlar gibi birçok

ilacın sebep olduğu ağırlık artışı klinik bakımından önemli olabilmektedir (4).

1.3. Tat algısını değiştiren ilaçlar

İlaçların tat ve koku duyusunda meydana getirdiği değişiklik sebebiyle besin alımında azalma meydana gelebilir (7). İlaç kaynaklı tat bozuklukları dörde ayrılır. Hipoguzi tat duyusunun genel olarak azalmasıdır (4). Ageuzia tatlı, tuzlu, acı ve ekşi gibi temel tat duyularının bir ya da daha fazlasının kaybı olarak tanımlanır. Paraguzi besinlerin tadını pis ya da acımsı olarak algılanmasıdır. Disguzi en yaygın görülen ilaç kaynaklı tat bozukluğu olup yemek yerken tatları yanlış yorumlama ya da bozukluk hissetmedir. Disguzide aşırı acı, tatlı, tuzlu algılama ya da metalik tat alma da söz konusudur (8). Karbamazepin, lamotrijin, aspirin ve levodopa gibi ilaçlar acı tat algılamaya sebep olurken lityum, metildopa, allopurinol ve metformin gibi ilaçlar da metalik tat algılamaya sebep olan ilaçlardandır (4). Disguzide tat bozukluğuna sebep olan mekanizma nöron ve tat tomurcuklarının disfonksiyonudur. Hipertansiyon, kalp hastalıkları ve proteinürili diyabet hastalıklarında disguzi gelişmesi hastalar için besinsel sıkıntılar doğurabilir. Tuz algısındaki azalma tuz alınmasını artırabilir ve bu durum da hipertansiyon hastalarının düşük tuz içeren diyetle uyumlarını güçleştirir. Benzer şekilde tatlı besinleri algılamadaki azalma diyabetli kişileri daha tatlı beslenmeye meyilli hale getirebilir (8). Aguzi ve paraguzi nadiren ilaç tedavisi nedeniyle oluşmaktadır (4).

Birçok ilaç tükürük oluşumu üzerine etkili reseptörleri etkileyerek ağzı kuruluğu oluşturur ve bu da besinlerin tadını algılama ile ilgili sıkıntılara yol açar. Diüretikler, antihipertansifler, antipsikotikler, antidepresanlar, antikolinerjikler, analjezikler ve antihistaminikler ağzı kuruluğuna sebep olan ilaçlardandır (4).

İlaç kaynaklı koku duyusunda bozukluk klinikte nadiren görülen bir durum olup koku duyusundaki herhangi bir değişiklik besin alımını da etkileyebilir. Streptomisin, gentamisin, metotreksat, amikasin, beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri koku duyusunda bozukluğa sebep olan ilaçlardandır (4).

1.4. Bulantı ve kusma

Bulantı ve kusma ilaç tedavisinin en sık ve ilk görülen istenmeyen etkilerindedir. Kusmaya ilaç tedavisinin beyindeki kusma

merkezine ulaşan Gİ kanaldaki kemoreseptörleri veya kemoreseptör trigger zonu etkilemesi sebep olmaktadır. Potasyum, antibiyotikler, demir preparatları ve sitotoksik maddeler kemoreseptörler üzerine etki etmekte iken levodopa, anestezipler ve nikotin kemoreseptör trigger zon üzerine etki eden ilaçlara örnek olarak gösterilebilir (4). Uzun ve şiddetli kusma durumu besinlerin emilimini etkileyerek beslenme ile ilgili komplikasyonlara sebep olmaktadır. Genelde sitotoksik ilaçlarla yapılan kemoterapi uzun süreli şiddetli kusmalara sebep olur (3).

2. BESİNSEL DEĞİŞİKLİKLER

2.1. Gastro-intestinal (Gİ) Fonksiyonu Değiştiren İlaçlar

İlaçlar besin emilimini direk veya dolaylı mekanizmalarla etkiler. Doğrudan mekanizmalar ilaçların Gİ kanalda pH değişiklikleri, emilim gecikmesi ve biyoyararlanım değişiklikleri meydana getirmesidir. Dolaylı mekanizmalar ise ilaç kaynaklı malabsorbsiyon ve Gİ motilite değişiklikleridir (1). Gİ motilitedeki azalma şişkinlik, tokluk hissi ve konstipasyona neden olduğu için besin alımını azaltır. Gİ kanalda antikolinergik ve opiyat reseptörleri uyaran ilaçlar Gİ motilitenin azalmasına sebep olur (4). Alüminyum içeren antiasitlerin mide düz kasları üzerine gevşetici etkisi gastrik boşalmayı geciktirir. Mide pH'sının artması kalsiyum, magnezyum gibi çeşitli minerallerin emilimini azaltır (Tablo 1) (9). Sülfonamidler de gastrik boşalmanın gecikmesine sebep olmaktadır (10).

Diyare eritromisin, demir, metformin ve akarboz gibi birçok ilacın sebep olduğu istenmeyen durumlardandır. Olası mekanizmalar Gİ flor da değişim, Gİ motilitede artma ve mukoza yüzeyindeki bozukluktur (4). Gİ motiliteyi artıran ilaçlar karın ağrısı, kramp ve diyareye sebep olur. Bu istenmeyen etkilerin uzun ve şiddetli olması halinde kişilerde iştah azalması nedeniyle besin alımı da azalabilir. Uzun şiddetli diyare durumlarında Gİ emilim zamanının azalması ve oral-çekal geçişin artmasından dolayı besinsel kayıplar yaşanmaktadır (3).

İlaçlar merkezi mekanizmalarla ya da Gİ kanal üzerindeki etkileri ile de besin alımını etkilemektedir (11). Hipertonik mannitol solüsyonu Gİ kanalda emici hücrelere zarar verdiğinden dolayı glukoz, sodyum ve su geçişine engel olur. Heksadesiltrimetilamonyum gibi gangliyon blokajı yapan ilaçlar Gİ kanalda otonom sinir sistemine etki ederek besinlerin emilimini azaltabilir (10).

2.2. İlaç Kaynaklı Metabolik Etkiler

2.2.1. Hiperglisemi

İlaç kaynaklı hiperglisemi hastaların metabolizmalarındaki dalgalanmalarla ilgili olup bu durum en çok hiperglisemi için riskli gruplarla diyabetli ya da diyabet gelişme riski olan kişileri etkiler (3). Klozapin, olanzapin gibi ilaçlarla yapılan antipsikotik tedavinin uzun sürmesi hiperglisemi riskini artırır. Antipsikotik ilaçlar beta hücrelerin disfonksiyonuna ve insülin direncine sebep olarak hiperglisemiye neden olurlar. Antipsikotik ilaçlar hiperglisemik etkisini insüline duyarlı organlara ve karaciğer-hipotalamus arasındaki ilişkiye direk etki ederek, insülin direncini artırarak veya beta hücrelerine etki ederek periferdeki söz konusu istenmeyen durumun telafi edilmesine engel olarak gösterirler. Antipsikotik ilaçlar hipotalamusa etki ederek kalori alımını artırır ve obezite gelişimine sebep olur. Ayrıca, ilaç kaynaklı yağ dokusunun artması ve beta hücre fonksiyonunun bozulması karaciğer ve kas dokuda insülin direnci ile ilgili durumun daha da kötüleşmesine yol açar (12). İnsülin salınımını inhibe eden α_2 reseptörleri ile bazı antipsikotik ilaçların antagonist ilişkisinin de kan glukozu ile ilgili ilaç kaynaklı değişikliklerin bir sebebi olabileceği bildirilmektedir. Antipsikotik ilaçlar özellikle karaciğer ve iskelet kas dokusundaki taşıyıcı mekanizmaları bozarak hücrelerin glukoz alımını önler ve hiperglisemiye neden olur. Bazı antipsikotiklerin α_2 , muskarinik M3 ve serotonerjik reseptörler üzerindeki antagonistik etkisi metabolizma üzerinde toplu bir etki meydana getirerek ağırlık artışı ve diabetes mellitus gelişimine katkı sağlar (13).

2.2.2. Hipoglisemi

İlaç kaynaklı hipoglisemi uzun ve tekrarlı yaşandığında beyinde geri dönüşümsüz hasarlara, komaya ve ölüme sebep olabilmektedir. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan salisilatlar insülin atılımı ile karaciğer glukoz üretimini azaltarak, glikoneogenezisi önleyerek ve perifer dokuların? glukoz kullanımını artırarak hipoglisemiye neden olur. Kanser tedavisinde kullanılan streptozotosinin β hücreleri üzerindeki etkisi şiddetli hipoglisemiye yol açar (14). Metformin perifer glukoz kullanımını artırır ve glikoneogenezisi azaltır. Metforminle tedavide orta derece hipoglisemi az, şiddetli hipoglisemi ise nadiren görülür. Sülfonilürealar insülin salınımını uyarak etki gösterdikleri için hipoglisemiye neden olabilir. İkincil nesil sülfonilürealarla biri olan glibenklamidde

hipoglisemi riskinin daha büyük olduğu ve kullanımının tavsiye edilmediği ifade edilmektedir (15).

2.2.3 Lipit değişiklikleri

İkinci kuşak antipsikotikler (olanzapin, klozapin vs) kan trigliserit düzeyinin yükselmesine ve dolayısı ile yağlanmaya sebep olmaktadır. Muhtemel mekanizma yağ dokudan serbest yağ asitlerinin aşırı salınımıdır. Olanzapin ve klozapin serum lipit seviyesinde yükselmeye ve ağırlık artışına neden olmasına rağmen ziprasidon ve amisülpiridin serum lipit seviyesi üzerinde önemli bir etki göstermezler. Bu nedenle kilolu hastalarda bu ilaçlar alternatif tedavi olarak gösterilir (16).

Antibiyotikler, antidepresanlar, antipsikotikler, ve antiaritmikler gibi ilaç grupları fosfolipidozise sebep olmaktadır. İlaç kaynaklı fosfolipidozis durumunda etkilenen organlarda fosfolipit birikimi görülür. Amiodaron ve klorpromazin gibi katyonik amfifilik ilaçların fosfolipitlerle etkileşmesinde birincisinin ilaç ile lipidin sindirilemeyen kompleks oluşturması, ikincisinin de fosfolipaz aktivitesinin önlenmesi şeklinde muhtemel iki mekanizmanın olduğu bildirilmektedir (17).

2.3. Besin Metabolizması ve Kullanımında Değişiklik

Vitaminler ve mineraller vücut fonksiyonları için her hücrenin ihtiyaç duyduğu maddelerdir. Bunların eksikliği ile ilgili metabolik sonuçlar kronik hastalıkların başlamasına sebep olabilir (9). İlaçlar özellikle vitamin ve minerallerin emilimini, metabolizmasını ve atılımını değiştirerek vücutta vitamin ve mineral kayıplarının oluşmasına neden olur.

Laksatifler besinlerin emilimini dolayısı ile de vitamin ve mineral emilimini azaltarak eksikliklere yol açar. Alüminyum hidroksit içeren antiasitler fosforu bağlayarak emilimini azaltır (2). Östrojen replasman tedavisi vitamin B6, magnezyum ve folik asit seviyesini düşürürken su tutulumuna sebep olarak sodyum seviyesini artırır (18). Kaptopril çinko ile şelasyon yaparak emilimini engeller ve çinkonun üriner atılımını artırır (19).

B12 vitamininin emilebilmesi için gastrik aside ve pepsine ihtiyaç vardır. Gastrik asit ve pepsin varlığında B12 vitamini besindeki proteinden ayrılır ve intrinsik faktöre bağlanarak barsaklardan emilebilir. Fakat proton pompa inhibitörleri (PPI)'nin midedeki pH'ı artırması diyetteki proteinlerden vitamin B12'nin

ayrılmasını engelleyerek emilim sürecini bozar. PPI kullanımından sonra C vitaminin serum konsantrasyonunda azalmalar meydana geldiği ve bununla ilgili mekanizmanın da gastrik pH'ın artması sonucu C vitaminin emilemeyen bir forma dönüşmesi olduğu ifade edilmektedir (19). Ayrıca PPI ve antiasitler gibi ilaçlar mide pH'ını değiştirerek B1 vitamin emilimini azaltır (20).

Yapılan bir çalışmada, metformin tedavisi yalnızca insülin kullanılan tedavi ile kıyaslandığında metforminin B12 vitamini ve folat seviyesini düşürdüğü ve eş zamanlı olarak homosistein seviyesini artırdığı rapor edilmektedir. Metforminin B12 eksikliğine sebep olma mekanizması bakımından ilacın enterokinazı, bakteri florasını ve intrinsik faktör seviyesini değiştirmesi söz konusu vitaminin emilimini ve sindirilmesini direk olarak etkilerken folat metabolizması üzerinde dolaylı etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (21). B12 vitamini-intrinsik faktör kompleksinin emilimi kalsiyuma bağlıdır (19). Metforminin B12 vitamini emilimini engellemesi ile ilgili mekanizmalardan birisinin de B12-intrinsik faktör kompleksinin alınmasında bağırsaktaki kalsiyumun membrana bağlı aktivitesinin bu ilaç tarafından bozulması yer almaktadır (22).

Uzun süre aspirin alımının sebep olabileceği mide kanaması demir eksikliğine ve dolayısı ile anemiye sebep olabilir (2). Antiasitlerin indüklediği pH yüksekliği demirin ferrik forma dönüşümüne ve dolayısı ile demir emiliminin azalmasına sebep olmaktadır (23).

İlaçlar vitaminlerin antivitamin veya antimetabolitleri olarak etki ederek vitaminlerin metabolizmasını değiştirebilir. Antivitaminler ve antimetabolitler gerçek vitamin ve metabolitle benzer yapıda olmasına rağmen onlar gibi hareket edemediğinden dolayı enzimatik reaksiyonlar önlenir. Folik asit analogu olan metotreksat ve primetamin gibi ilaçların folik asit yerine dehidrofolat redüktaza bağlanması sonucunda folik asit atılır ve folik asitin bulunması gereken enzimatik reaksiyonlar engellenir (24). Bazen de antibiyotiklerin K vitamini sentezleyen bakterileri öldürmesi durumunda olduğu gibi ilaçlar besinlerin üretim mekanizmalarına müdahale edebilmektedir (2). İlaçların enterositlerdeki protein sentezini bozması besin emilimini azaltmakta ve eksikliklere sebep olabilmektedir. Bazen de salisilatlar ve K vitamini arasında olduğu gibi ilaç ile besin arasında yaptıkları etki bakımından zıt eylemler söz konusu olmaktadır (Tablo 1) (25).

Tablo 1: İlaç-besin etkileşimleri (24, 25, 34)

İlaç	Besin ve besin öğeleri	Mekanizma ve/veya etki
Akarboz	Besin	Glukoz emilimini ve karbonhidrat yıkılmasını inhibe eder
	Demir	Demir emilimini inhibe eder
Asetoheksamit	Glukoz	Hipoglisemiye sebep olur
	Sodyum	Hiponatremiye sebep olur
Aliminyum hidroksit	Tiamin	pH dan dolayı biyoyararlanımını inhibe eder
	Demir	Demir emilimini inhibe eder
	Fosfor	Fosfor emilimini inhibe eder
	A vitamini	A vitamini emilimini inhibe eder
	Fosfat	Fosfat emilimini inhibe eder
Amikasin	Kalsiyum, potasyum ve magnezyum	Kalsiyum, potasyum ve magnezyumun böbrekten atılmasını indükler
Amfoterisin B	Potasyum ve magnezyum	Potasyum ve magnezyumun böbrekten atılmasını indükler
Ampisilin	Potasyum	Yüksek dozları böbrekten potasyum atılımını indükler
Antipirin	Yeşil sebzeler, sığır eti	Emilimi inhibe eder
Aspirin	Folik asit	Folatın atılımını indükler
	Aminoasitler	Aminoasitlerin barsaktan emilimini inhibe eder
	Demir	Kronik yüksek doz demir eksikliğine sebep olur
	C vitamini	Trombositlerin C vitamini alımını inhibe eder, üriner atılımını indükler
Barbitüratlar	D vitamini	Metabolizmasını indüklediğinden dolayı D vitamini ihtiyacını artırır
	Folik asit	Serum seviyesini azaltarak megaloblastik anemiye sebep olur
	Serum lipitleri	Kolesterolü artır (Caballero ve Conner, 2003)
	C vitamini	Böbrekten atılımını indükler
	B12 vitamini	Serumdaki seviyesini azaltır
Klorazepat dipotasyum	D vitamini	Kemik erimesini artırır
Kalsiyum karbonat	Demir	Demir emilimini inhibe eder
	Yağ	Steatoreye sebep olur
Kloramfenikol	Demir	Serum demir seviyesini ve total demir bağlama kapasitesini artırır
	Folik asit	Fizyolojik hareketine antagonist etki ederek ihtiyacı artırır
Klorpromid	Sodyum	Hiponatremiye sebep olur
Kodein	Glukoz	Hiperglisemiye sebep olur
Kortikosteroid	Kalsiyum, fosfor	Kalsiyum ve fosforun emilimini inhibe eder, üriner atılımını indükler, kronik yüksek doz kullanımı osteomalaziye sebep olur
	Çinko	Üriner atılımını indükler ve serum seviyesini azaltır
	Glukoz	Glukoz toleransını bozar, plazma seviyesini artırır
Kotrimoksazol	Potasyum	Atılımı inhibe ederek hiperkalemiye sebep olur
	Sodyum	Atılımı indükleyerek hiponatremiye sebep olur
Foskarnet	Kalsiyum, magnezyum, fosfor, potasyum	İlaç ile şelasyon yapılması nedeniyle bu minerallerde eksiklik olur
Metaksilin	Kalsiyum, demir, besin	Tahıl ve mandıra ürünlerinin emilimini inhibe eder
Metildopa	B12 vitamini ve folat	Yüksek dozlarda folat ve B12 vitamini

		kayıplarını artırabilir
Nafsilin	Potasyum	Yüksek dozları üriner atılımı indüklediğinden dolayı hipokalemiye sebep olur
Oral kontraseptifler	C vitamini	Katabolizmasını indükleyerek, emilimini inhibe eder ya da dokulara alımını değiştirerek C vitaminin serumdaki seviyesini azaltır
	Folat	Folat konjugasyonunu inhibe eder serum folat seviyesini azaltır
	A vitamini	A vitamini için taşıyıcı proteinleri indükleyerek vitaminin serum seviyesini artırır
Ondansetron	Potasyum	Hipokalemiye sebep olur
Oksasilin	Yağlar	Steatoreye sebep olur
Penisilin G	Glukoz	Hiperglisemiye sebep olur
Fensuksimid	B12 vitamini, folik asit	Folatın emilimini inhibe eder ve serum seviyesini azaltır, B12 vitamininin taşınmasını inhibe eder
Primetamin	Folikasit	Serum konsantrasyonunu azaltır
Ritonavir	Vitaminler	Vitamin eksikliğine sebep olur
Salisilatlar	Demir	Uzun süre kullanım serum demir seviyesini azaltır
Sodyum salisilat	Aminoasitler	Barsaktan emilimini inhibe ederek üriner atılımını indükler
Sulfisokzasol	Folik asit	Emilimini, barsaktan sentezini inhibe eder ve serum seviyesini azaltır
Tetrasiklin	Mineraller	Kalsiyum, çinko ve magnezyum emilimini şelasyon yaparak inhibe eder
	C vitamini	Plazma ve lökositlerdeki seviyesi azalır, üriner kaybını indükler
Trimetoprim	Folik asit	Serum folat seviyesini azaltır
Kolşisin	Besin, vitamin ve mineral	B 12 vitamini, sodyum, protein, yağ, potasyum ve karoten emilimini inhibe eder Karoten, B 12 vitamini ve kolesterolün serum seviyesini azaltır
Amfetaminler	Besin	İştahı azaltarak kalori alımını ve büyümeyi azaltır
Lityum karbonat	Besin	İştahı artırarak ağırlık artışına sebep olur
Primetamin	Besin	Gİ mukozanın yaralanmasına sebep olarak ağız ve diş eti iltihabı, bulantı, kusma, daire ve kilo kaybına sebep olur
Neomisin	K vitamini	Barsak bakterilerinin K vitamini sentezini inhibe eder
Antitüberkular ajan	Besin, vitamin ve mineral	Mukoza geçiş mekanizmasını etkileyerek B 12 vitamini, demir, folat, ve yağ emilimini inhibe eder
Müşhil	Besin	Barsak peristaltizminin artmasına neden olur, steatora sebep olur Barsağı irrite ettiğinden dolayı kalsiyum ve potasyum kaybını indükler, glukoz emilimini inhibe eder
Penisilamin	Çinko ve bakır	Çinko ve bakırla şelasyon yaparak üriner atılımını indükler
Triamteren	Folik asit	Dihydrofolat redüktazın yarışmalı inhibisyonu folik asit aktivitesini inhibe etmesi sonucunda serum folat ve B12 seviyesi azalır
Kolestiramin	Besin	Safra tuzlarını bağlayarak A, D, K vitaminleri, folat, yağ ve kolesterol emilimini inhibe eder

Kolestiramin	Folik asit	Folik asiti bağlayarak atılımını indükler
Madeni yağ	Besin	Yağda çözünen vitaminlerin çözünmesine sebep olarak A, D, K, E vitaminleri, kalsiyum, karoten ve fosfatın emilimini inhibe eder
Glutetimid	D vitamini	D vitamini inaktivasyonunu indükleyerek kemik erimesi riskini artırır
Klorpromazin	Besin	Fiziksel aktiviteyi azaltarak ağırlık artışına sebep olur
Fenobarbital, pirimidon, karbamazepin	Folik asit	Folatın yıkımlanmasını hızlandıran karaciğer enzimlerini indükleyerek serum seviyesinin düşmesine sebep olur
Fentoin	Folik asit	Barsak pH'ını artırarak folat malabsorbsiyonuna neden olur İntestinal konjugasyonlarını inhibe ederek, taşınmasını bozarak ve karaciğer enzimlerini indükleyerek folat eksikliğine sebep olur
Kıvrım ve tiazid diüretikler	Folik asit	Uzun süreli kullanımda folat atılımını indükler
Pankreatin	Folik asit	Folik asit ile çözünmeyen kompleksler oluşturarak folatın emilimini inhibe eder
Sulfasalazin	Folik asit	Jejunumdaki folat konjugasyon enzimlerini yarışmalı bir şekilde inhibe ederek ihtiyacın artmasına sebep olur

Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi anti epileptiklerin K vitamini üzerindeki olumsuz etkileri genelde plasenta ve karaciğerde karşılaşılan fetal kanamalara sebep olmaktadır. Bununla ilgili mekanizmada K vitamini düzeyi ve bu vitaminle ilgili pıhtılaşma faktörlerinin üretimindeki azalma sorumlu tutulmaktadır (26). Plasentada ve fetüs karaciğerindeki mikrozomal enzimlerin indüklenmesine bağlı olarak K vitamini yıkımının artması bu mekanizmayı açıklar (27).

Antikonvülsan ilaçlar (fenitoin, fenobarbital) D vitamini metabolizması ile ilgili sitokrom P450 enzim sistemini (CYP450) uyararak besinlerin katabolizmasını artırır ve direk besin metabolizmasına müdahale eder (Tablo 1) (25). HIV sebebiyle tedavi alanlarda hastalığın yanı sıra ilaçlara bağlı D vitamini ve kemik sağlığı ile ilgili istenmeyen durumlar oluşur. Bu durum ilaçların kemik mineral yoğunluğunu azaltması ve D vitamini metabolizmasında bozulmalara sebep olmasından kaynaklanır (28).

Bazı ilaçlar besin öğelerinin üriner atılımını artırmakta bazıları ise azaltmaktadır (7). Bazı ilaçların üriner atılımı artırma nedeni böbreklerden reabsorbsiyonu azaltmasından kaynaklanır. Furosemid ve triamteren gibi diüretikler kalsiyumun böbrek tübüllerinden reabsorbsiyonunu azaltarak kalsiyum atılımını artırır. Bazen de ilaçlar aspirin folat arasındaki yarışmalı durumda olduğu gibi vitaminlerin

plazma proteinlerine bağlanmasına engel olarak atılımını artırır (24).

Yüksek doz izoniazid verilmesinin böbreklerden B6 vitamininin atılımını artırdığı ve bu durumun da ilaç tedavisi boyunca periferik nöropatiye sebep olduğu bildirilmiştir (29). İzonikotinic asit hidrazid de tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç olup B6 vitamini ile kompleks oluşturduğundan dolayı B6 vitamininin idrardan atılımına ve eksikliğine sebep olmaktadır (24).

4. YAŞAM DÖNEMLERİNDE İLAÇ-BESİN ETKİLEŞİMİ

İlaç etkileşimleri bakımından yaşlı kişiler başta olmak üzere bebekler, çocuklar, hamileler, alkol ve sigara kullananlar daha fazla risk altındadırlar (1).

4.1. Bebeklik ve Çocuklukta İlaç-Besin Etkileşimi

Kronik hastalığı olan bebek ve çocukların aldıkları tedavi, büyüme ve gelişmelerini etkileyebilecek besin eksikliklerine sebep olmaktadır. Bu grup hastalarda ilaç uygulama ile ilgili güçlükler tedavinin etkisini azaltmakta iken bir de besinle karşılıklı etkileşimi hem tedavi hem de besin eksikliği için risk oluşturmaktadır. İlaçların kolay uygulanması ya da tadının düzeltilmesi için besinlerle

karıştırılması da etkileşimlere sebep olabilmektedir (30). Valproik asit ve lityum gibi psikiyatrik ilaçları alan çocuk ve adölesanlarda bu ilaçlar besinlerin biyoyararlanımı değiştirir. Ayrıca karbamazepin ve fentoin gibi antiepileptiklerin kullanımı folik asit seviyesi ve dolayısı ile de sözel bellek becerilerinde azalmaya neden olabilir. Muhtemel mekanizmanın bu ilaçların karaciğer metabolizmasını indüklenmesi olduğu ifade edilmektedir (31).

4.2. Gebelik ve Laktasyonda İlaç-Besin Etkileşimi

Gebelik döneminde verilen ilaçların teratojenik etkiye sahip olmasının yanı sıra ilacın sebep olduğu besinsel eksiklikler de hem anne hem de bebek için istenmeyen durumlara sebep olabilir (32). Gebeliğin vücutta meydana getirdiği değişiklikler ve sonuçları ilaç-besin etkileşimini de etkilemektedir. Gebelikte besinsel ihtiyaçların artmasından dolayı besin eksikliğine yatkınlık artar. Vücut ağırlığının artması ve yağ ve su oranının değişmesi ilacın dağılımını ve etkisini değiştirir. Bulantı, kusma, yemekle ilgili aşırma veya yemeye isteksizlik besin dengesizliğine ortam hazırlar. Gastrik boşalmanın gecikmesi ve barsak geçişinin uzaması ilaç ya da besinin emilim oranını değiştirebilir (32).

Gebelikte hem anne hem de fetus için hücre proliferasyonunun artması folik asite olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu ihtiyacın karşılanmaması veya antiepileptik ilaç kullanımında olduğu gibi folat seviyesindeki ilaç indüklü düşüşlerin kontrol altına alınmaması annede megaloblastik anemi fetusta ise düşük doğum ağırlığı, prematüre ve spontan aborta sebep olabilir (32).

Gebelikte demir eksikliği fetusta düşük doğum ağırlığı riskinin artmasına, annede anemiye ve doğum esnasındaki kanamayı tolere edememe ve sonrası enfeksiyonlara yatkın olma gibi istenmeyen durumlara yol açar (32). Antiasitlerin demir emilimini azaltması neticesinde meydana gelen eksikliğin sebep olduğu sıkıntılara karşın yüksek ferritin düzeyi de prematüre doğuma ve neonatal asfeksiye sebep olabilmektedir. Bu yüzden gebelikte demir düzeyi dikkatli izlenmelidir (32).

4.3. Yaşlılıkta İlaç-Besin Etkileşimi

Yaşlı kişilerdeki metabolik süreçlerin değişmesi, reçeteli veya reçetesiz birçok ilacın kullanılması, birçok hastalığın aynı anda bulunmasından dolayı kompleks ilaç tedavisi ve

diyet düzenlenmesi gibi birçok sebepten dolayı bu bireyler ilaç-besin etkileşimine daha duyarlıdır. Yaşlı insanlardaki ilaç-besin etkileşimi üç gruba ayrılmaktadır. Fizikokimyasal etkileşimler besinlerle şelasyonu ve besin stabilitesindeki değişmeyi içermektedir. Fizyolojik etkileşimler ilaçların sebep olduğu iştah, sindirim, atılım, biyotransformasyon ve gastrik boşaltmadaki değişikliklerdir. Patofizyolojik etkileşimler metabolizmanın önlenmesi sonucunda oluşan toksisite ve emilim durumunun bozulmasıdır (9). Yaşlı kişilerde ilaç indüklü beslenme problemlerinin oluşmasında iştah kaybı, Gİ kanalda ilacın istenmeyen etkilerinin yanında eklem ağrısı, yaşa bağlı sersemlik, hareket kabiliyetinin azalması gibi durumlar da besinlerin alınmasını ve hazırlanmasını kısıtlamakta ve yaşa bağlı besin alımının azalmasıyla ilgili diğer sebepleri oluşturmaktadır. Yaşlı kişilerde çeşitli mekanizmalarla ağırlık kaybına sebep olan ilaçlar olduğu bildirilmektedir (33). Menopoz sonrası kadınların kıvrım diüretikler alması kalsiyum kaybını ve dolayısı ile osteoporoz riskini artırır (9). Yaşlı kişilerdeki uzun dönem laksatif kullanımı elektrolit dengesizliğine ve dolayısıyla besinsel eksikliklere sebep olmaktadır (33).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaçların beslenme ve besin öğeleri üzerine etkisi besin emiliminin azalmasına, besin metabolizmasının, tat algısının ve vücut ağırlığının değişmesine ve vitamin ile mineral eksikliklerine sebep olur. Bulantı, kusma, Gİ fizyolojide meydana gelen değişiklikler de besin alımının azalmasına ya da alınan besinin emilimine engel olmaktadır. İlaçlar bu nedenlerden dolayı besin eksikliğine özellikle de vitamin ve mineral eksikliğine sebep olmaktadır. Bu eksiklikler arasında en sık görülenlerden biri B12 eksikliği ve buna bağlı gelişen pernisiyöz anemidir. Folik asit eksikliği ilaçların enzimatik reaksiyonlara engel olması neticesinde meydana gelir ve en sık görülen etkileşimlerden biridir. K ve D vitamini eksikliği de sık karşılaşılan ilaç kaynaklı etkileşimlerden biridir. Besin öğelerindeki ilaç nedenli bu eksikliklerin ve buna bağlı oluşan aksaklıkların yaşandığı dönemler de çok önemlidir. Bir birey bu etkileşimlere çocuk, adölesan, hamile veya yaşlı olması durumunda farklı tepkiler verebilmektedir. Farklılıklara sebep olan anatomik ve fizyolojik nedenler dikkate alınmalıdır.

İlaç tedavisinin beslenme ve besin öğeleri üzerindeki etkileri tedavinin kesilmesini takiben uzun bir dönemde de görülebileceğinden oluşabilecek olumsuz durumlarda ilaç etkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide ilaç-besin etkileşimlerinin de olabileceği düşünülerek hasta şikayetleri öznel olarak değerlendirilmemelidir. Vitamin ve mineral eksikliklerinde hastalık ya da besin alımının zayıflamış olmasının yanı sıra ilaç tedavisinin de bu tarz etkiler yapıp yapmadığı sorgulanmalıdır. İlaç-besin etkileşiminde çocuk, erişkin, yaşlı gibi yaşam dönemleri ayrı ayrı ele alınmalı ve bu dönemlere özgü durumların neler olduğu ve yapılması gerekenler gösterilmelidir.

İlaç tedavisinin kişinin beslenme durumunda meydana getirdiği istenen veya istenmeyen etkiler hakkında mevcut literatür bilgi verilmeye çalışılmıştır. Bu bilgiler dikkate alındığında artık tedavideki amaç sadece hastalığı tedavi etmek değil tedavinin istenmeyen etkilerinden hastayı korumak ya da istenen etkilerinin hasta yararına kullanılabilmesi amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. 2000. Drugs-nutrient interactions: a potential problem during adolescence. *Eur J Clin Nutr.* 54: 69-74.
2. Anonim J. Drug – nutrient interactions. Division agricultural sciences and natural resources. Erişim: <http://osufacts.okstate.edu>. Erişim tarihi: 2015.
3. Gervasio JM. 2004. Drug-induced changes to nutritional status. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. 243-257. New Jersey: Humana Press.
4. White R. 2010. Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. *P Nut Soc N.* 69(4): 558–564.
5. Nasrallah H. 2003. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology.* 28: 83–96.
6. Wang M, Tong J, Zhu G, Liang G, Yan H, Wang X. 2012. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 138: 54-57.
7. Bellows L, Moore R. 2013. Nutrient-drug interactions and food. *Food and Nutrition Series.* 9: 12-96.
8. Naik BS, Shetty N, Maben E.V.S. 2010. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med.* 21(3): 240–243.
9. Thomas JA. 1995. Drug-nutrient interactions. *Nutrition Reviews.* 53(10): 271-282.
10. Kronl A. 1970. Present understanding of the interaction of drugs and food during absorption. *Can Med Assoc J.* 103(4): 360–364.
11. Boullata JI, Hudson LM. 2012. Drug-nutrient interactions: A broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet.* 112(4): 506-517.
12. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. 2014. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrin Met.* 25 (11): 593-600.
13. Starrenburg FCJ, Bogers JPAM. 2009. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry.* 24: 164-170.
14. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. 1993. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med.* 118 (7): 529-539.
15. Inkster B, Zammitt NN, Frier BM. 2012. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin. Drug Saf.* 11(4): 597-614.
16. Tschoner A, Engl J, Laimer M et al. 2007. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *J Clin Pract.* 61 (8): 1356–1370.
17. Andersona N, Borlak J. 2006. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Letters.* 580(23): 5533-5540.
18. Anonim. 1998. The effects of drugs on nutrients. *Vegetarian Times.* 245.
19. Samaras D, Samaras N, Lang PO, Genton L, Frangos E, Pichard C. 2013. Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told. *Nutrition.* 20: 605–610.
20. Michel KE, Higgins C. 2002. Nutrient-drug interactions in nutritional support. *J Vet Emerg Crit Car.* 12(3): 163-167.
21. Xu L, Huang Z, He X, Wan X, Fang D, Li Y. 2013. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B12 and folate: Short-term treatment causes disadvantages? *Med Hypotheses.* 81(2): 149-151.
22. Ayo JA, Agu H, Madaki I. 2005. Food and drug interactions: its side effects. *Nutrition & Food Science.* 35(4): 243 – 252.
23. Mazokopakis EE, Starakis IK, 2012. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12

(Cbl) deficiency. Diabetes Res Clin Pract. 97. 359-367.

24. Shapses SA, Schlüssel YR, Cifuentes M. 2004. Drug–nutrient interactions that impact mineral status. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. New Jersey: Humana Press. 301-331.

25. Ayo JA, Agu H, Madaki I. 2005. Food and drug interactions: its side effects. Nutrition & Food Science. 35(4): 243 – 252.

26. Caballero B, Conner KG. 1904. Drug–nutrient interactions. Elsevier Science Ltd. 1904-1912.

27. Berg MJ. 2004. Effects of antiepileptics on nutritional status. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. New Jersey: Humana Press. 285-301.

28. Rezvani M, Koreng. 2006. Does vitamin K prophylaxis prevent bleeding in neonates exposed to enzyme-inducing antiepileptic drugs in utero? Can Fam Physician. 52: 721-722.

29. Hester EK. 2012. HIV Medications: An Update and Review of Metabolic Complications. Nutr Clin Pract. 27: 51-64.

30. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. 2014. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. Trends Endocrin Met. 25 (11): 593-600.

31. Levy L. 1969. Mechanism of drug-induced vitamin B deficiency. Ann N Y Acad Sci. 166 (1): 184-190.

32. Maka DA, Enriquez L, Mascarenhas MR. 2004. Drug–Nutrient Interactions in Infancy and Childhood. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. New Jersey: Humana Press. 331-345.

33. Kaplan BJ, Shannon S. 2007. Nutritional aspects of child and adolescent psychopharmacology. Pediatr Ann. 36 (9): 600-609.

34. Hoover KL, Silkroski M, Schechter L, Worthington P. 2004. Drug–nutrient interaction considerations in pregnancy and lactation. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. New Jersey: Humana Press. 345-363.

35. Knight-Klimas TC, Boullata JI. 2004. Drug–nutrient interactions in the elderly. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. New Jersey: Humana Press. 363-413.

36. Schecter L, Worthington P. 2004. Drug-nutrient interactions involving folate. (Alınmıştır). In: Handbook of drug-nutrient interactions. Boullata JI, Armenti VT (Editörler). 3. Baskı. New Jersey: Humana Press, 2004. 271-285.

Yazışma Adresi: Dr. Duygu Çorum

Adres: Kastamonu Üniversitesi, Araç Rafet Vergili Meslek Yüksekokulu, Kastamonu, Türkiye

Tel: 0366 362 26 20

Fax: 0366 362 26 36

Email: ddurna@kastamonu.edu.tr