



Besin-İlaç Etkileşimleri

Duygu ÇORUM¹, Kamil ÜNEY²

¹Kastamonu Üniversitesi, Araç Rafet Vergili Meslek Yüksekokulu, Kastamonu, Türkiye

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

Özet

Beslenme sağlıklı bir yaşamın devamlılığı için şarttır. Vücuda tanı veya tedavi amacıyla alınan ilaçların besinlerle etkileşmesi istenmeyen bazen de istenen yönde etkilere sebep olmaktadır. Başarılı bir tedavi için tedavi sürecinde uygulanan ilaç protokolü ile kişinin beslenme durumu değerlendirilmelidir. Bunun için besinlerin ilaçlar üzerindeki etkilerinin bilinmesi gerekir. Bu makalede, beslenme ve besin öğelerinin ilaçlar üzerine etkileri, etki etme mekanizmaları ve bu etkileşimler açısından risk faktörleri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Besin öğeleri, Etki, İlaç, Risk faktörü

Nutrient-Drug Interactions

Summary

Nutrition is essential for the continuity of a healthy life. The interaction between foods and drugs taken for diagnosis or treatment to the body causes undesirable and desirable effects. The nutritional status of the person and the medication protocol applied during the treatment process should be assessed for a successful treatment. For these, the knowledge of nutritional effects on drugs is necessary. This review provides, effects of nutritional and nutritional items on drugs, action mechanisms of their and risk factors for these interactions.

Keywords: Drug, Effect, Nutrients, Risk factor

1. Giriş

İnsanın büyümesi, gelişmesi, sağlıklı ve üretken olarak yaşaması için gerekli olan öğeleri vücuduna alıp kullanabilmesi beslenme olarak tanımlanır (1). Besinler vücut için enerji sağlar ve fizyolojik olarak yararlı etkilere sahiptir. Ancak, besinler çok sayıda fonksiyonel gruba sahip olduğundan pozitif etkilerinin yanı sıra negatif etkiler de gösterebilir (2). Yaşam boyunca hücresel dengenin bozulmaya başladığı metabolik süreçlerde ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Ancak, ilaçların vücuttaki etkileri besinler tarafından değiştirilebilmektedir (3). İlaçlar ve besinler yüksek dozlarda toksisiteye sebep olma, fizyolojik süreçleri değiştirebilme ve barsakta benzer bölgelerden emilme gibi bazı özellikleri paylaştığı için ilaçlar ve besinler arasında

etkileşimlerin meydana gelmesi olasıdır (4). Besin-ilaç etkileşimi ilaç ve besin arasındaki fiziksel, kimyasal, fizyolojik ya da patofizyolojik ilişkiler sonucu meydana gelir (5). Bu ilişkilere bağlı olarak besinler ilaçların vücuttaki davranışını ve cevabını değiştirebilir (6). Piyasaya yeni çıkacak ilaçlar için besinlerle etkileşimin değerlendirilmesi hususunda FDA ve EMEA tarafından prosedürler belirlenmiştir. Ancak, prosedürlerde sadece standart bir diyet bileşeni ile etkileşim değerlendirilmesi detaylandırılmıştır (7).

2. Besin-İlaç Etkileşimleri

Besin ve ilaçlar arasında etkileşimin gelişme durumu bireyin fizyolojik fonksiyonları ve ilaç, besin ve besin öğelerinin fizikokimyasal özellikleri

ile ilişkilidir. Etkileşim klinik olarak ilacın farmakokinetiği ve/veya farmakodinamidiğinin değişmesiyle sonuçlanır (Tablo 2. 1). Etkileşim terapötik yetersizlik, ilaç toksisitesi ve besinsel öğelerin yetersizliği gibi istenmeyen durumlar şeklinde gelişebildiği gibi bazen ilaç toksisitesini

azaltmak ve ilacın etkisini olumlu yönde artırmak için istenilen şekilde de oluşturulabilir (Tablo 2. 2). Besin-ilaç etkileşimleri ilaç-ilaç arasında olduğu gibi benzer farmakokinetik ve farmakodinamik prensiplere dayanır (8).

Tablo 2. 1. Yaygın görülen besin-ilaç etkileşimleri (6, 8, 9, 12-14, 18-20, 23, 24, 33-36).

İlaç	Besin	İlaç-besin etkileşimi
Antikoagülanlar		
Varfarin	Yüksek proteinli diyet	Serum albumin seviyesini artırır INR'yi düşürür
	Vitamin K içeren besinler	İlacın etkisini azaltır. Tedavinin güvenliğine ve etkinliğine etki eder
	Mangalda pişirilmiş besinler	Varfarin aktivitesini azaltır
	Yeşil yapraklı sebzeler	Tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir
	Pişmiş soğan	Varfarin aktivitesini artırır
	Kızılıcsuyu	INR yükselir ve hemoraji oluşur
	Vitamin E ve A içeren besinler	Vitamin E içeren besinler kanama riskini artırır
Dikumarol	Besin	Safra akışını artırır, gastrik boşalmayı geciktirir. Dissolüsyon ve emilime izin verir
MAO inhibitörleri		
Fenelzin, Tranilsipromin (parnate)	Tiraminden zengin besinler, besindeki dopamin ve diğer vazokonsüktörler	MAO'nun tiramini parçalayamamasından dolayı tiraminin dolaylı etkili sempatomimetik etkinliğinde artış olur ve norepinefrin salınır. Hipertansif kriz, ilaç toksisitesinin artması, serebral hemoraji, hipertermi ve kardiyak aritmi gelişebilir
Beta blokörler		
Propranolol	Proteinden zengin besin	İlacın ilk geçiş etkisi azalır. Serum ilaç seviyesini artırabilir
Atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol	Diyetteki Na ve Ca	Emilimi azaltır
Propranolol (inderolol)	Vitamin E bakımından zengin besinler	Emilimine etki edebilir
Seliprolol	Portakal suyu	Barsak emilimi önlenir
ACE inhibitörler		
	Boş mide	Emilim artırılır Vücutta potasyum miktarını artırabilirler. Buda hızlı düzensiz kalp atışlarına sebep olabilir
Kaptopril	Herhangi bir besin	Emilimi azaltır
Kinapril	Yüksek yağlı besin	Emilimi azaltır
Antihipertansif ilaç		
Hidralazin, labetalol, metoprolol	Besin	İlk geçiş etkisini ve metabolizmasını azaltabilir
Labetalol	Besin	Biyoyararlanım artar
Metildopa	Besin	Yarışmalı emilim
Ca kanal blokörleri		
Nifedipin, felodipin, verapamil	Greyfurt suyu	Biyoyararlanım artar Hipotansiyon oluşabilir
Antibiyotikler		
Kinolonlar		

Siprofloksasin, levofloksasin ve trovafloksasin	Kafein	Uyarılabilirliği artar. Kafein kan konsantrasyonu artabilir
	Mandıra ürünleri ve kalsiyumdan zengin ürünler	Çözünmeyen kompleksler oluşturur. Emilim azalır
	Besin	Asit değişkenliğinden dolayı biyoyararlanım azalır
Tetrasiklinler		
Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin	Mandıra ürünleri	Çözünmeyen kompleksler oluşturur. İlacın etkisini azaltır. Emilimi önler
	Besin	Asit değişkenliğinden dolayı biyoyararlanım azalır
Makrolidler		
Azitromisin	Turunçgil, turunçgil suları, karbonatlı içecekler	
	Besin	Asit değişkenliğinden dolayı biyoyararlanım azalır
Eritromisin	Greyfurt suyu	Kardiyovasküler semptom riski artar. Kardiyak ritim bozuklukları oluşabilir
	Besin	İlacın etkisini azaltır
Nitromidazol		
Metronidazol (Flagyl)	Besin	Biyoyararlanım azalır
Penisilinler		
Kristal penisilin K, Benzil penisilin G, Oksasilin, 2-Bifenil penisilin	Besin (½ ya da 1 saat öncesinde verilirse)	İlacın kandaki seviyesi azalır
	Besin	Asit değişkenliğinden dolayı biyoyararlanım azalır
Oksazolidinon		
Linezolid	Tiramin bakımından yüksek besin, kafein	Kan basıncını artırabilir
Sefalosporinler		
Ceftin	Besin	Emilim artar
Penisilamin		
Kalsiyum ve demirle şelasyon yapabilir		
NSAİİ		
Asetaminofen	Pektin içeren besin	Yüksek pektinli besinler adsorban ve koruyucu olarak etki edebilir. Emilimi geciktirir
	Kafein	Emilimi artırabilir
Aspirin, İbuprofen, Naproksen	Meşrubat	Cmax ve AUC önemli bir şekilde artar
Bronkodilatörler		
Teofilin	Yüksek yağlı besin ve greyfurt suyu	Biyoyararlanım artar
	Yüksek proteinli diyet	Emilim azalır
	Yüksek karbonhidratlı besin	Vücuttaki teofilin miktarını azaltabilir
Teofilin, Albuterol	Kafein	İlacın toksisite riskini artırır. Yan etkileri (sinirlilik, bulantı, kusma, kasılma, uykusuzluk problemi) artırabilir
Mide ilaçları		
Proton Pompa İnhibitörleri Esomeprazol	Yüksek yağlı besin	Biyoyararlanım azalır
Lansoprazol	Besin	Asit değişkenliğinden dolayı ya da ilaç ile kompleks oluşturma yoluyla biyoyararlanım

		azalır
Ranitidin, Famotidin, Simetidin ve Nizatidin	Kafein	Mide mukozasını irrite edebilir
Antihistaminik ilaç		
Rupatadin, Simetidin	Besin	Biyoyarlanım artar
Cetirizin, Loratadin, difenhidramin	Meyve suları (elma, portakal, greyfurt suyu)	Biyoyarlanım azalır
Sisaprid	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar
Antitüberkular ilaç		
İzoniazid, Ethambutol, Rifampin Rifampin-İzoniazid Rifampin-İzoniazid- Pirazinamid	Histamin ve tiramin içeren besin ve içecekler	Tiramin kan basıncını yükseltir. Histamin içeren besin baş ağrısı, terleme, hızlı kalp atışı, hipotansiyon ve cilt kızarması yapabilir
İzoniazid	Besin	Besin emilim ve dissolüsyonu önleyen gastrik pH'ı artırır
Sikloserin	Yüksek yağlı besinler	İlacın serum konsantrasyonu azalır
Antidiyabetik ilaç		
Glimepirit	Kahvaltı	Tam biyoyarlanım
Akarboz	Her yemek başladığında alınma durumunda	Maksimum etkili
Akarboz	İnek sütü	Biyoyarlanım azalır
Antitümör ilaçlar		
Merkaptopürin	İnek sütü	Biyoyarlanım azalır
Tamoksifen	Susam tohumu	MCF-7 tümör büyüklüğünün ilerlemesini indüklemeye tamoksifene negatif şekilde etki eder fakat overektomili aritmik farelerde emilimin gecikmesi üzerine tamoksifenle faydalı bir şekilde etkileşir
Hormon ilaçları		
Tiroid İlaçları		
Tiroksin Levotiroksin	İyottan zengin besinler	İlacın etkisini azaltır
	Greyfurt suyu	Emilim gecikmesi
	Soya fasülyesi, pamuk tohumu, ceviz, lifli diyet	İlacın dozunda değişikliğe ihtiyaç duyulabilir
	Soya fasülyesi, , ceviz, lifli diyet	Emilim azalır
	Soya fasülyesi, lahanası, turp, brüksel lahanası, şalgam	Tiroid fonksiyonunu engelleyebilir
Östrojen, oral kontraseptifler ve bazı iktidarsızlık ilaçları		
Sildenafil, Tadalafil ve Vardenafil	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar
	Greyfurt suyu	Sildenafil'in AUC oranı artabilir
Kalp ilaçları		
Digoksin		
Lanoxin, Digitoksin	Yüksek lifli ve yüksek pektinli besin	İlacı besin bağlar. Vücuttaki digoksini azaltabilir
	Yüksek kepekli ve pektinli besinler	Emilim azalır
Digitalis	Süt ve yüksek lifli besinler	Emilim azalır. Potasyum kaybı artar
Anti-aritmik ilaçlar	Kafein	Düzensiz kalp atışı riskini artırır. Taşikardi

		riski yapar
Amiodaron	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar
	Greyfurt suyu	İlacın AUC oranı artar, serum seviyesi artar
Antikonvülsan ilaçlar		
Levodopa	Besin	İlaç geçiş ve emilim için aminoasitlerle yarışır
	Protein içeren diyet	İlacın kan seviyesini azaltır. İlacın cevabının azalmasına neden olabilir
	Günlük 5 mg dan fazla B6 vitamini	İlacın etkisini tersine çevirebilir
Karbamazepin	Besin	Safra üretimini, emilim ve dissolüsyonu artırır. Biyoyararlanım artar
	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın toksisite riski artar. İlacın serum konsantrasyonu artar
Karbamazepin, Fenitoin, Fenobarbitone, Valproat	Kafein	Antikonvülsan etkiyi önemli oranda azaltır
Fenitoin	Besin	Gastrik boşalmayı erteler. Emilim ve dissolüsyonu artırır
Tegretol, Karbatrol, Equetro		Folat eksikliğine bağlı anemiye sebep olabilir. D ve K vitamini metabolizmasını artırır
Antifungallar		
Griseofulvin, Albendazol	Yüksek yağlı besinler	İlaç yağda çözünebilir. Emilim artar
	Öncesinde yağlı besin tüketilmesi	İlacın serum konsantrasyonu artar
Ketokonazol	Besin	Emilim gecikir
Griseofulvin, Ketokonazol, Flukonazol	Mandıra ürünleri	Emilim önlenir
İtrakonazol kapsül, Ketokonazol	Besin	Biyoyararlanım artar
Itrakonazol solüsyon	Besin	Asit değişikliğinden ya da ilaç ile kompleks oluşturma yoluyla biyoyararlanım azalır
Siklosporin	Greyfurt ürünleri	Biyoyararlanım artması
Narkotik analjezikler		
Propoksifen	Besin	Gastrik boşalmayı erteler. Emilim ve dissolüsyon artar
Asetaminofen ile kodein kombinasyonu, Morfin		
Kolesterolü Düşüren İlaçlar		
Atorvastatin (Lipitor), Simvastatin (Zocar), Lovastatin(Mevacor)	Greyfurt ya da greyfurt suyu	İntestinal duvardaki CYP 3A4 enzim aktivitesini önler Bu ilaçların ve diğer MG-COA redüktaz inhibitörlerinin serum konsantrasyonunu artırabilir. İlacın kandaki seviyesi artar. Oral emilim artar. Kas zararı riski ve rabdomyoliz gelişme ihtimali vardır
Gemfibrozilin, Lovastatin	Yağlı besinler	Kolesterol düşürmede ilacın etkisini azaltır veya yok eder
Fenofirate	Besin	Biyoyararlanım artar
Diüretikler		
Potasyum baskılayanlar Lasix (Furosemid), Hydrodiuri (Hidroklorotiazid)		İdrarda potasyum kaybı artar
Potasyum tutucular Aldactone, Novo-spiraton,		Böbreğin potasyum atma yeteneğini azaltırlar. Potasyum seviyesini artırabilirler

Aldactazide, Spiractin, Verospiron, Berlactone (spironolakton), Dyrenium (Triamteren)		
İmmüsupresif ilaçlar		
Takrolimus, Siklosporin	Greyfurt suyu	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar. Oral emilim artar
Sirolimus	Greyfurt suyu	İlacın serum seviyesini artırabilir
Antiosteoporoz ilaç		
Alendronat (Fosamax)	Besin, su dışındaki meyve suyu ve meşrubat, kahve	İlacın emilimini ve etkisini azaltır. Emilim % 60 azalır
Steroidler		
Spironolakton	Besin	Gastrik boşalmayı geciktirir. Emilim ve dissolüsyona izin verir. Safra ilacı çözebilir
Metil prednizolon, Prednison, Kortizon asetat	Kafein	
MSS'ni Etkileyen İlaçlar		
Antidepresanlar		
Trisiklin (Amitriptilin)	Yüksek lifli diyet, birçok besin özellikle de bakliyat, et, balık ve C vitamini bakımından yüksek besinler	Emilim azalır
Lityum (Eskalith)	Yüksek Na içeren diyet	Böbrekte tübül reabsorbsiyonda yarışır. İlacın daha fazla atılmasına ve terapötik başarısızlığa sebep olur
	Düşük Na içeren diyet	Lityumun böbrekte tutulumu ve kandaki seviyesinin artmasına neden olur. Lityumun toksisite riskini artırır Na kaybına neden olabilir.
Buspiron, Sertralin	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar
Sertralin	Greyfurt suyu	Oral emilim artar
Desimpramine (Norpramin) Metilfenidat	E vitamini bakımından zengin besinler	Emilim azalır
Trankilizanlar	Kafein	Kafein bir uyarıcıdır. Antianksiyete etkisini yok eder
	Greyfurt suyu	Oral emilim artar. Uzamış sedasyon ve uyku, sersemlik
Sedatif ve hipnotikler		
Eszopiclone, Zolpidem	Besin	
Triazolam, Zaleplon	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar
Antipsikotikler		
Klozapin	Kafein	Kanda ilacın miktarını artırabilir ve yan etkilere sebep olabilir
Klorpromazin (Thorazine)	E vitamini bakımından zengin besinler	Emilim azalır
Pimozid	Greyfurt veya greyfurt suyu	İlacın seviyesini artırır ve aritmilerin ölümcül olmasına neden olabilir
Antianksiyete ilaçları		
Benzodiyazepinler, diazepam vs	Kafein	Uyarılabilirliği artırır. Anksiyeteyi artırır ve ilacın etkisini azaltır

Benzodiyazepinler (özellikle Midazolam), Diazepam, Valium	Greyfurt	Barsaktaki sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eder. İlacın serum konsantrasyonu artar
Midazolam, Diazepam	Greyfurt suyu	Oral emilim artar. Uzamış sedasyon ve uyku, sersemlik
Lorazepam, Diazepam, Alprazolam	Kafein	İlacın antianksiyete etkisini azaltır, sinirlilik, hiperaktivite ve uyarılabilirliğe sebep olabilir
Diğer İlaçlar		
Kinidin	Besin	Mümkün olduğunca protein bağlar
Psödoefedrin	Kafein	Sinirlilik ve anksiyete hissini artırır
Nitrofurantoin	Besin	Gastrik boşalmayı erteler, emilim ve dissolüsyonu artırır
Asitretin, İzotretinoin, Lopinavir, Mebendazol, Tamsulosin, Tenofovir	Besin	Biyoyararlanım artar
Stronsiyum	Mandıra ürünleri, süt	Emilim azalır
	Besin	Biyoyararlanım azalır
İndinavir, Saquinavir	Besin	Asit değişikliğinden ya da ilaç ile kompleks oluşturma yoluyla biyoyararlanım azalır
Demir (Demir Sülfat, Demir Glukonat)	Süt, yumurta	Emilim azalır
	Kahve, çay (yemekle ya da 1 saat sonra içmek)	Emilim azalır

Tablo 2. 2. İlaç etkisini optimize eden besin-ilaç etkileşimleri (37, 38, 39).

İlaç	Besin	Amaçlanan mekanizma	Etkileşimle ilgili etkiler	Öneri
Albendazol	Yağlı besin	Emilim ve çözünürlüğün artması	Plazma ve dokudaki ilaç konsantrasyonunun artması, terapötik etkinin artması	Sistemik enfeksiyonların tedavisinde besinle alınmalı
Atovakuon	Yağlı besin	Emilim ve çözünürlüğün artması	Plazma ilaç konsantrasyonunun artması, terapötik etkinin artması	Besinle alınmalı
Sefuroksim aksetil	Besin, süt	Gastrik pH'nın azalmasıyla emilimin artması	Plazma konsantrasyonu artar fakat bakterisidal aktivite etkilenmez	Süt ya da besinle alınması tercih edilir
Florourasil (5-FU)	Folik asit	Azalmış folat metabolitlerinin seviyesinde artış	5-FU aktivitesinin değişmesi ve muhtemelen 5-FU toksisitesinin azalması	Etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır
Griseofulvin	Yağlı besin	Emilim ve disintegrasyonun artması	Plazma ilaç konsantrasyonunun artması, terapötik etkinin artması	Besinle alınmalı
Demir	Askorbik asit (C vitamini)	Fitatlara demir şelasyonunun önlenmesi, bu demirli formda demirin azalması	Demir emiliminin artması	Emilimin zayıf olduğu hastalara demirle askorbik asit birlikte verilmeli
İzoniazid	Piridoksin (B6 vitamini)	Mevcut piridoksal fosfatın artması	İsoniazid indüklü periferik nöropatinin önlenmesi	İsoniazid alan çocuk ve yetişkinlere profilaktik olarak piridoksin

				verilebilir
İzotretinoin	Besin	Emilim ve çözünürlüğün artması	Plazma ilaç konsantrasyonunun artması, terapötik etkinin artması	Besinle alınmalı
İtrakonazol (kapsül)	Besin ve asitli içecekler	Asidik ortamda Emilim ve çözünürlüğün artması	Plazma ilaç konsantrasyonunun artması, terapötik etkinin artması	Asidik bir içeceklerle ya da besinle alınmalı, İtrakonazol'un oral solüsyonu boş mideye alınmalı
Mebendazol	Besin	Emilimin artması	Amaçlanan ilaç konsantrasyonunun artması, terapötik etkinin artması	Sistemik enfeksiyonların tedavisinde besinle alınmalı
Metotreksat	Folik asit	Azalmış folat metabolitlerinin seviyesinde artış	Romatoid artrit tedavisinde metotreksat toksisitesinin azalması	Metotreksat tedavisi ile beraber haftalık 1mg, 5mg ve 27,5 mg folik asit kullanılabilir
Misoprostol	Besin	Emilim oranının azalması, pik plazma konsantrasyonunun azalması	İshal sıklığının azalması	Besinle alınmalı
Nitrofurantoin	Besin	Emilim ve dissolüsyonun artması	Üriner konsantrasyonun devamlılığında artış, pik plazma konsantrasyonunun azalması, gastrointestinal toleransın gelişmesi	Besinle alınmalı
Sakuinavir	Besin	Emilimin, disintegrasyonun ve dissolüsyonun artması	Terapötik etkinin artması	Yemektan sonraki iki saat içinde ya da besinle alınmalı
Statinler	Bitki Stanolü	Kolesterol emiliminin engellenmesi	Düşük yoğunluklu lipoprotein ve serum kolesterol seviyesinin azalması	Lipit düşürücü tedavide tamamlayıcı olarak ya da diyetle günde iki ya da üç kez stanoller kullanılabilir
Lumefantrin	Yağlı besin (soya sütü)	Antimalaryal ilacın emiliminin artması	İlacın oral biyotaranımı ve dolayısıyla terapötik etkinin artması	Lumefantrin ile yapılan antimalaryal tedavi ile beraber soya sütü alınmalı
İkotinib	Yüksek yağlı ve yüksek kalorili besin	Tolere edilebilen en yüksek dozdan ziyade etkili doz seviyesine besinin etkisini belirleme	İlacın emilim ve maruziyetinin artması	Yüksek yağlı ve yüksek kalorili besinlerin varlığında dozaj ayarlanması gerekir

2.1. Farmakokinetik Etkileşimler

Bir ilacın emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı besin tarafından değiştirildiğinde oluşan etkileşim farmakokinetik etkileşim olarak adlandırılır. Farmakokinetik mekanizmalar özellikle çözünürlüğünün değişmesi, plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden ilacın kovulması, sırasıyla ilaçların taşınması ve metabolizmasında rol oynayan taşıt proteinler ve enzimlerin inhibisyonu ya da induksiyonu ve gastrointestinal ya da idrar pH'sının değişmesini içerir (9).

2.1.1. Emilim düzeyinde etkileşimler

Besinler ve ilaçlar arasındaki etkileşimler genel ya da spesifik olabilir. Besin ve ilacın emilim boyutundaki etkileşiminde besinin fonksiyonu genellikle ilacı bağlamaktır. Besin Gİ kanal boyunca ilacın emilimini azaltabilir ya da artırabilir. Bu genel etki ilacın boş ya da dolu mideye alınıp alınmaması gerektiğini belirler. Besin ilacın emilimini geciktirecekse ilaç boş mideye alınmalıdır (9).

İlacın emilim oranının etkilenmesi ile ilgili etkileşimler başlıca terapötik başarı için gerekli olan plazma seviyesine hızlı ve kısa sürede ulaşılması ile ilgilidir (10). İlaçların ince barsaktan emilen miktarı ve emilme zamanı oral formülasyonundan ilacın salınması, çözünebilmesi, gastrointestinal içerikteki stabilitesi, mideden diğer barsak segmentlerine geçişi, Gİ kanalın geçirgenliği ve emici yüzeyi gibi faktörler tarafından direk olarak etkilenir. Farmakodinamik parametreleri ilaç ve onun formülasyonunun yanı sıra yemeğin bileşimi ve besinle barsak enzimlerinin etkileşimi de etkiler (11).

Besin mide pH'sı, Gİ salgı, motilite ve geçiş zamanını değiştirerek ilacın emilim oranında değişikliklere neden olur (12). İlaç emilim sürecindeki en önemli faktör gastrik boşalma zamanı, Gİ motilite, splanik kan akışı ve Gİ

sekresyondaki değişikliklerdir (13). Bu değişiklikler çoğunlukla besinin içeriği ile ilişkilidir (14). Besinlerle özellikle de yağlı besinlerle eş zamanlı alınan ilaçların emilimi Gİ kanal boyunca bu durumdan oldukça etkilenir. Mide pH'sının artması, safra sekresyonunun kuvvetlenmesi, motilitenin güçlenmesi, kan akışının artması ve gastrik geçiş zamanındaki gecikme emilimde rol oynayan önemli faktörlerdir (13). Aynı zamanda mukozal morfoloji ve fonksiyonda emilim oranını değiştirir (10). Artmış pH durumunda çözünürlüğün azalması biyoyararlanımın azalmasına neden olabilir. Splanik kan akışının hızlı olması durumunda ilk geçiş etkisine maruz kalan ilacın biyoyararlanımının artar (15). Besin alımı kişide Gİ kanaldan geçiş boyunca mekanik stres uygulayan ve dozaj formun geçişini etkileyen Gİ motilitenin yanı sıra lümendeki sıvıların hacmi ve bileşimindeki dinamik değişiklikleri de indükler (16). Gİ hacim artışı geçiş hızını etkilemesinin yanı sıra ilaca daha sıvı bir ortam oluşturarak çözünürlüğü de etkiler. Mide boşalmasının gecikmesi durumunda maruziyet artacağından nonstabil bileşiklerdeki ayrışmanın artmasına sebep olarak ya da gastrik asit sekresyonunun ilaç ile etkileşmesinden dolayı biyoyararlanım azalabilir (15).

Besin alımı açlık durumuyla kıyaslandığında mide boşalmasını yavaşlattığı, ince bağırsağın pH'ını artırdığı, karaciğer kan akımını artırdığı ve Gİ geçiş zamanını uzattığı bildirilmektedir. Bu yüzden besinlerin emilim oranını, karaciğer/barsak atılımını etkileyerek ilaçların sistemik biyoyararlanımını etkileyebildiği ve ilaçların mide boş olduğunda daha hızlı emildiği ifade edilmektedir (6, 17).

Genelde besinlerin emilime müdahale ettiği asıl mekanizmanın bilinmediği bildirilmektedir (18).

Genelde besinlerin ilaç emilimi üzerine etkisi besin miktarı ve bileşimine bağlı olarak değişebilmektedir. Farklı besin türleri ilacın çözünebilme yeteneğinde değişik etkiler meydana getirebilir. İlaç-besin etkileşiminin emilim boyutunda olası 4 sonucunun olduğu bildirilmektedir. Bunlar; emilimin gecikmesi, azalması, artması ve etkilenmemesi durumudur (17).

Emiliminin gecikmesi: Özellikle hızlı oral emilim ve yüksek çözünürlük özelliği olan bazı ilaçlar için besinin bulunması emilim hızını yavaşlatır. Emilimin gecikmesinde genelde ilaca toplam maruz kalmanın mutlaka azalmadığı; eğrinin altında kalan alanın (EAA) ilaç nasıl alınırsa alınsın eşdeğer olabildiği bildirilmektedir (18). İlaçlar genelde ince barsaktan iyi emildiği için ilacın midede uzun süre kalmasının dayanıklılığını etkilemediği belirtilmektedir (11). Besinin ilaç emiliminde meydana getirdiği gecikmenin emilim oranında azalmaya neden olmadığı ve klinikle ilgili farmakokinetik değişikliklere de sahip olmadığı ifade edilmektedir (19). İlaç emiliminin gecikmesinden sorumlu esas mekanizmanın öncelikle ince bağırsakta bulunan reseptörlerin geri bildirim (feed-back) mekanizması yoluyla oluşturduğu mide boşalma oranının besin varlığında azalmış olması belirtilmektedir. Besin-ilaç etkileşimine bağlı olarak emilimin yavaşlaması ya da gecikmesi akut tedavinin başlamasını geciktirebilir (17). Sindirim kanalında irritasyona sebep olan aspirin, asetaminofen ve bazı artrit ilaçlarının yemekle birlikte ya da yemekten sonra alınmasının yan etkileri azaltacağı bildirilmektedir (20). Bazen emilimin gecikmesi faydalı olabilmektedir. Nifedipinde olduğu gibi ilaçla besinin alınması durumunda meydana gelen absorpsiyon gecikmesinin hastanın tedaviye

uyumunu artırdığı ve cilt kızarması gibi istenmeyen etkilerini azalttığı ifade edilmektedir (10).

Diyet tiplerinin Gİ motiliteyi etkilediği bildirilmektedir. Sıvı diyetler gastrik boşalmayı hızlandırırken özellikle yağ ve aminoasit içeren besin bileşimlerinin bulunduğu beslenme sonrası durumda gastrik boşalmanın geciktiği ifade edilmektedir (10).

Emiliminin azalması: Besinler ilacın emilimini ve buna bağlı olarak ilacın kan dolaşımına geçiş miktarını azaltabilir (20). İlaç emiliminin azaldığı durumda emilim ya da başka bir deyişle EAA önemli şekilde azalmaktadır. Emilim azalmasının altında yatan 3 temel mekanizma olduğu ifade edilmektedir:

- **Gİ sıvılarındaki kararsızlık:** İlaçların alındığı sıvılar ve besinler emilimi etkiler. Genellikle ilaçların suyla alınması önerilir. Asidik yumuşak içecekler, meyve suları ve diğer besinlerin ilacı yıkabilen mide asidini aşırı artırdığı ya da ilacın barsak yerine midede çözünmesine sebep olduğu için ilaçların genellikle suyla alınması gerektiği ifade edilmektedir (6). Normal sulu ortamda hidroliz olan klorambusilin yeme durumunda midede kalış süresinin uzamasından dolayı hidroliz oranını daha da hızlandırabileceği belirtilmektedir (17).

- **Besin bileşenleriyle ilaçların fiziksel ya da kimyasal bağlanması:** Fizikokimyasal mekanizmalar besinler tarafından ilacın bağlanmasını içermektedir (21). (Tablo 2.1)

- **İlk geçiş etkisi ve atılımın artması:** Bu mekanizma bazı besin bileşimlerinin tekrarlı alımlarında düşünülmektedir. Yüksek proteinli besinler, turpgillerden sebzeler (brüksel lahanası ve beyaz lahana) ve mangalda pişirilmiş besinler ilaç metabolizmasındaki enzimleri indükleyerek belli ilaçların atılımını ve ilk geçiş etkisini arttırabilir (17).

Emiliminin artması: İlaç Emiliminin artması durumunda EAA önemli oranda artar ve bu durum da C_{doruk} (doruk ilaç konsantrasyonu) artışı ile ilişkilidir (17). EAA ve C_{doruk} oranındaki artma yan etki riskini de artırır (11).

İlaç Emiliminin artması ilk geçiş etkisinin azaltılması ve mide içeriğinde çözünbilme yeteneğinin artmasına bağlıdır. Yağlı besinlerin sorumlu olduğu bu mekanizmalar başlıca safra atımının artması, mide boşalmasının yavaşlaması, barsak hareketlerinin artması ve lenfatik alımın artmasına bağlıdır. Lenfatik sistem yoluyla ilaçların geçişinin arttığı ve bu yüzden karaciğer ve Gİ kanal boyunca ilk geçiş etkisinin azaldığı bildirilmiştir (17). Yüksek yağlı besinler safra akışını ve Gİ enzimleri indükleyerek ya da çözünbilirliği artırarak ilaçların Emilimini artırabilir (22). Yüksek yağlı besinler Gİ hareketleri azaltan kolesistokinin salınımını stimüle eder ve bu durum ilaçla barsağın temasını artırarak ilaç Emilimi artırır. Fakat ilacın dozu, besinin içeriği ve besin içeriği ile ilacın bağlanma ihtimalinin bazen besin varlığında tahmin edilemeyen ilaç Emilimine sebep olabileceği vurgulanmaktadır (19). Ayrıca besinlerde bulunan bazı yağ asitlerinin epitel membranın geçirgenliğinde geçici değişikliklere sebep olabileceği özellikle de lipofilik ilaçlarda lipoproteinlerle bağlanmayı artırarak Emilimin artırılacağı ihtimali de belirtilmektedir. Diğer bir ihtimalin ise özellikle de safra tuzları ile çift iyon oluşturmaya meyilli hidrofilik ilaçlarda artırılmış çift iyon geçişinden dolayı Emilimin artırılacağı ifade edilmektedir (17).

Yüksek yağlı besinlerin Gİ fizyoloji üzerine etkilerine bağlı olarak sistemik ilaç biyoyararlanımını maksimum şekilde etkilemesinden dolayı besin-ilaç etkileşimi çalışmalarında yüksek yağlı besinleri içeren bir

diyetin kullanımı FDA tarafından tavsiye edilmektedir (15).

Emiliminin etkilenmemesi: Besinler ilaçların Emilimini bazı durumlarda etkileyebilir (20). Etoposit ve lurtotekan gibi bazı ilaçların besin alımından sonra Gİ kanalda oluşan değişikliklere nispeten duyarız olması, benign prostat hiperplazisi ve erkeklerdeki alopesi tedavisi için kullanılan finasterid gibi ilaçların Gİ kanaldan hızlı ve tamamen Emilmesi ve prostat kanseri ve eril kılınma tedavisi için kullanılan bikalutamid gibi ilaçların da hem ince hem de kalın barsaktan Emiliminin iyi olması nedeniyle besinlerle birlikte alımlarında Emilimlerinde farklılıklar görülmez (17).

2.1.2. Dağılım düzeyinde etkileşimler

Uzun dönem nispeten proteinin eksik alımı plazma albümin miktarını azaltır (10). Serum albümin düzeyindeki azalma önemli oranda ise proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest kısmı artabilir. Hipoalbüminemi varfarin, fenitoin gibi plazma proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların daha az bağlanmasına sebep olur. Bu, ilacın serbest kısmının ve etkisinin artmasına neden olur. Fenitoinin yüksek seviyede bulunması toksisiteye, varfarinin ise kanamaya sebep olabileceği bildirilmiştir (23).

2.1.3. Metabolizma düzeyinde etkileşimler

Besin vücutta belli ilaçların metabolizmasını önleyebilir ya da artırabilir. Besinde bulunan vitamin, mineral, yağ, protein, kafein gibi içerikler bazı ilaçların etkisine karşı koyabilmekte ya da etkisinin artmasına yol açabilmektedir (24).

Biyokimyasal mekanizmalar diyet içerikleri tarafından ilacı metabolize eden enzim ve taşıyıcıların fonksiyonlarının değiştirilmesi, ilaç farmakodinamiklerinin potansiyalizasyonu, ilacın fonksiyonuna ve kofaktör oluşumuna müdahale

edilmesini içermektedir (21, Tablo 2.1). Serbest yağ asidi molekülleri ve bazı ilaçlar plazma albümininde aynı noktalara bağlanma yeteneğinde olduklarından dolayı yarışmalı bir şekilde plazma albüminindeki bağlanma bölgelerinde ilacın yerini alır. Sonuçta serbest ilaç oranının artmasına bağlı olarak yan etki ya da toksisite gelişebilir (17).

Besinler metabolizma enzimlerinin sentezine ve aktivitesine müdahale ettiklerinden dolayı besin ve ilaçların birlikte alınması birbirlerinin aktivitesini etkilemek suretiyle etkileşime sebep olabilmektedir. Bu genellikle metabolizma enzimlerinin indüklemeye veya inhibisyonu ile ilgilidir ya da splanik-hepatik kan akışındaki değişikliklerinden kaynaklanmaktadır (10). İnhibisyon ve indüksiyon ilaç etkileşimlerinde hem farmakodinamiği hem de farmakokinetiği etkileyebilir (2). Yüksek proteinli besin alımı açlık ve/veya yüksek karbonhidratlı besin alımıyla kıyaslandığında ilaç biyoyararlanımında artış meydana gelebilir. Bu durum besin sonrasında splanik kan akımının artmasına bağlıdır. Karaciğerden ilaçların geçiş zamanı azaldığından dolayı ilk geçiş etkisi azalır. Ayrıca, yüzey aktif fosfolipitleri büyük oranda içeren proteinli besinlerin varlığında ilaçların çözünürlüğü artacağından dolayı biyoyararlanımında artma görülür (17). Merkaptopurin ve süt arasındaki etkileşimde olduğu gibi bazı durumlarda da yüksek protein içeren besinler enzim indüksiyonuna sebep olarak bazı ilaçların oral biyoyararlanımını azaltabilirler. Yüksek lifli besinlerin oral sitotoksik ilaçlar gibi bazı ilaçlarla aynı zamanda alınması durumunda da ilaçlar life bağlandıklarından dolayı biyoyararlanım azalabilir (11).

Besinlerdeki yağ, protein, karbonhidrat gibi bileşimlere ilaveten vitamin, mineral gibi besinlere direkt eklenen ya da insektisit, mikotoksinler gibi kirletici maddeler de bulunur. Bu bileşiklerin çoğu dünyanın büyük bir kısmında popülasyonun önemli

bir riske maruz kalmaması için seviyeleri kontrol edilen ve düzenlenen toksikolojik öneme sahip bileşiklerdir. Diğerleri ise minimum biyolojik etkiye sahip olduğu düşünülen ve genellikle güvenli olarak tanımlanan miktarda bulunan maddelerdir. Fakat yemek hazırlarken ya da pişirirken üretilen bazı bileşimler presistemik eliminasyon ve oral ilaç biyoyararlanımında değişikliklere sebep olan ksenobiyotikleri metabolize eden enzim sistemiyle potansiyel olarak etkileşebilir. Besinlerin tütsüleme yoluyla ya da odun kömüründe pişirilmesi sırasında oluşan polisiklik aromatik hidrokarbonlar bağırsak mukozasında yerleşmiş olan özellikle CYP1A'nın düzenlediği ksenobiyotikleri metabolize eden enzimlerin indüklenmesine neden olmaktadır. Bu durum neticesinde indüklemeye ilaçların oral biyoyararlanımını oldukça azaltabilir (25).

Meyve ve sebzelerde bulunan çeşitli fitokimyasallar taşıyıcı proteinlerin ve enzimlerin aktivitesini değiştirerek besin-ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir (Tablo 2. 3). P glikoprotein (P-gp), çoklu ilaç direnci 1 (MRP 1), çoklu ilaç direnci 2 (MRP 2) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) GI geçiş sisteminde bulunan önemli taşıyıcı proteinlerdir (11). P-gp bağırsakta substratı olan ilacı bağırsak lümenine pompalar ve kan dolaşımına girişini azaltır (26). Besin maddeleri ya da beslenme durumu karaciğerdeki sitokrom (CYP) 450 enzimlerinin metabolizmasını değiştirebilir ve bazı ilaçların ilk geçiş metabolizmasını da etkileyebilir (25). Greyfurtun ilaçlarla etkileşiminde hâkim olan mekanizmanın P-gp inhibisyonu ve ince barsakta presistemik metabolizmanın önemli bir şekilde azalmasına neden olan CYP 450 3A4'un greyfurttaki furanocoumarinler tarafından inhibe edilmesi olarak gösterilmektedir (27, 28).

Organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATPs) ilaçların ve çok sayıda endojen bileşiğin alımını kolaylaştıran zar aracılı taşıyıcıdır. Bu taşıyıcıların

ilacın dağılımını belirlemede önemli olduğu bildirilmektedir. Etkileşimler üzerine çalışmaların çoğunun greyfurt suyunun CYP3A4 substratlarına sistemik maruziyeti artırmasına odaklanmasına rağmen son zamanlarda çeşitli meyve sularının OATP inhibisyonuna sebep olarak birkaç kliniksel önemi olan ilacın sistemik maruziyetinde önemli oranda azalmalar olduğu belirlenmiştir. Dresser ve arkadaşları (2002) su verilmesine kıyasla greyfurt, portakal ve elma suyu ile OATP substratı feksofenadinin birlikte verilmesinin sistemik maruziyette azalma meydana getirdiğini belirlemişlerdir Bu etkiye greyfurt içindeki naringin

ve hesperidin gibi flavonoidlerin sebep olduğu bulunmuştur (29).

Esterazlar özellikle kan, karaciğer ve barsak gibi dokularda yerleşmiştir. Esteraz inhibisyonu enterosit ve lümende esterlerin stabilitesinde artmaya neden olabilmektedir. Bu durum da esterlerin daha fazla emilmesine ve plazmada hızlı hidroliz yoluyla aktif metabolite daha fazla maruz kalmaya sebep olmaktadır. Lovastatinin greyfurt suyu ile alınması durumunda greyfurt suyunun hem CYP3A4 hem de esteraz inhibisyonu yapması sonucunda lovastatine maruziyetin arttığı bildirilmektedir (22).

Tablo 2. 3. Meyve, Sebze -ilaç etkileşimleri (5, 40, 41).

Meyve-Sebze	İlaç	Mekanizma	Fitokimyasallar
Ahududu	İn vitro; midazolam	CYP3A inhibisyonu	Fenolik asitler (ellajik asit ve gallik asit), flavonoidler (quercetin, antosiyaninler, pelargonidinler, syanidinler, kaempferol), kateşinler ve salisilik asit
Avakado	İnsan; varfarin	Bilinmiyor	Persin, karotenoidler (zeaxanthin, α -karoten ve β -karoten), lutein, β -sitosterol, glutathione
Brokoli	Varfarin, fenobarbital, karbamazepin, rifampin	CYP1A2, CYP2B1/2, CYP3A4, CYP2E1, hGSTA1/2, MRP1, MRP2, BCRP, UDP, glukorositransferaz, sülfotransferaz, kinon redüktaz fenolsülfotransferaz inhibisyonu UDP-glukuronosiltransferaz, sülfotransferaz ve kinon redüktaz induksiyonu	Isothiocyanate sulforaphane, glucosinolate, glucoraphanin, glucosinolates, fenolik asit, indol ve dithiolthiones.
Domates	İn vitro; dietilnitrosamin, N-metil-N-nitrosourea ve 1,2 dimetilhidrazin	CYP1A1, CYP1B1, UGP inhibisyonu UGT ve CYP2E1 artışı	Phytofluene karotenoidler, phytoene, neurosporene, Y-carotene ve ζ -carotene lycopene, phytoene, phytofluene, quercetin, polifenoller, kaempferol
Elma	Feksofenadin	CYP1A1 ve OATP ailesi (Oatp-1, Oatp-3 ve NTCP) inhibisyonu	Fenolik asitler (taninler), flavonoidler (quercetin), glikolize ksantonlar (mangiferin) ve saponinler
Greyfurt	İnsanlarda; kalsiyum kanal blokörleri, MSS modülatörleri, HMG-CoA redüktaz, immünoşupresanlar,	CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B ve P- glikoprotein inhibisyonu	Bergamottin, flavonoidler (nobilein, tangeretin, quercetin, diosmin, naringenin, naringin ve kaempferol) ve furanocoumarinler

	antiviraller, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, antihistaminikler, antiaritmikler, antibiyotikler		
Guava	Dökümanite edilmemiş	P-glikoprotein inhibisyonu	Quercetin ve floretin gibi flavonoidler
Havuç	Dökümanite edilmemiş	Fenolsulfotransferaz ve etoksikumarin O-dietilaz indüksiyonu CYP2E1 inhibisyonu	Polifenoller, α ve β -karoten, quercetin, myrecetin ve panaxynol
İspanak	İn vitro; heterosiklik aromatik aminler	CYP1A2 inhibisyonu	Flavonoidler ve p-coumaric asid derivatives, α -lipoic asid, polifenoller, lutein, zeaxantin, betaine
Karadut	İn vitro; midazolam, glibenklamid	CYP3A ve OATP-B inhibisyonu	2-arylbenzofuran, flavonlar (momigrol D, mornigrol G, mornigrol H ve norartocarpetin), flavonol (dilhidrokaempferol), albanin A, albanin E stilbenes (moracin M) ve albufuran
Karnıbahar	Dökümanite edilmemiş	CYP1A1, CYP2B1/2, CYP3A4, CYP2E1, hGSTA1/2, MRP1, MRP2, BCRP, UDP, glukorositransferaz, sülfotransferaz, kinon redüktaz, fenolsülfotransferaz inhibisyonu, UDP-glukuronosil transferaz, sülfotransferaz ve kinon redüktaz indüksiyonu	Isothiocyanate, glucosinolate, indole-3-Carbinol, sulforaphane, indol
Kırmızı Biber	Simvastatin	CYP1A2, CYP2A2, CYP3A1 CYP2C11, CYP2B1, CYP2B2 ve CYP2C6 inhibisyonu	Capsaisin, lycopene, anthocyanins
Kızılıcak	İnsan; varfarin İn vitro; diklofenak	CYP3A ve CYP2C9 inhibisyonu	Antosiyaninler (syanidin ve poenidin) gibi flavonoidler, quercetin gibi flavonoller ve karotenoidler
Mandalina	Nifedipin, digoksin	CYP3A4 aktivitesi stimülasyonu ve P-glikoprotein inhibisyonu	Diosmin, tangeritin, nobilein ve quercetin gibi flavonoidler
Mango	Midazolam, diklofenak, klorzoksazon, verapamil	CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1 ve P-glikoprotein inhibisyonu	Fenolik asitler (taninler), flavonoidler (antosiyaninler), karotenoidler, esansiyel yağlar, yağ asitleri, lektinler, fenoller, saponinler, alkaloidler ve triterpenler
Nar	Hayvan; karbamazepin	CYP3A ve fenol sulfotransferaz aktivitesinin inhibisyonu	Fenolik asitler (punikalagin ve taninler), flavonoidler (antosiyaninler) ve pektinler
Papaya	Dökümanite edilmemiş	CYP3A4 inhibisyonu	Beta crytoxanthin ve benzil izotiyosiyanatlar

Sevil Portakalı	İn vitro; vinblastin, feksofenadin, glibenklamid, İnsan; atenolol, siprofloksasin, siklosporin, seliprolol, levofloksasin ve pravastatin	CYP3A4, P-glikoprotein, OATP-A, OATP-B inhibisyonu	Tangeretin, nobiletin, diosmin ve hesperetin gibi flavonoidler
Su teresi	İnsan; klorzoksazon	CYP2E1, P-glikoprotein, MRP1, MRP2, BCRP inhibisyonu	Phenylethyl isothiocyanate (PEITC) ve methylsulphinylakyl isothiocyanates (MEITCs), quercetin, hydroxycinnamic acids gibi flavonoidler ve β -karoten ve lutein gibi karotenoidler
Üzüm	Siklosporin	CYP3A4 ve CYP2E1 inhibisyonu	Stilbenler (resverestrol, viniferin) ve flavonoidler
Üzümsü Meyve	Kalsiyum kanal blokörleri, MSS modülatörleri, HMG-CoA redüktaz, immunosupresanlar, antiviral, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, antihistaminikler, antiaritmikler ve antibiyotikler	CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B ve P-glikoprotein inhibisyonu	

2.1.4. Atılım düzeyinde etkileşimler

Besin ilacın böbrekten atılımını ve reabsorbsiyonunu değiştirebilir (24). Lityum ve sodyum böbrekte tübüler reabsorbsiyon için yarıdır. Yüksek sodyum alımı daha fazla lityum atılmasına sebep olur. Düşük sodyum alımı lityumun böbrekte tutulmasına ve kan seviyesinin artmasına sebep olmaktadır (23).

Besinler belli ilaçların aktivitesini etkileyen idrar pH'nı değiştirebilir. Bazı ilaçların yarılanma ömrü idrar pH'ındaki değişikliklerden önemli bir şekilde etkilenebilir. Asidik ilaçların asidik idrardan emilimi artarken alkali idrardan azalır. Süt, sebzeler ve turunçgil suları gibi besinler idrarı alkalileştirebilir. Et, balık, peynir ve yumurta idrarı asitleştirebilir (12). Yüksek proteinli diyetle idrarın asidik olması amitriptilin gibi ilaçların atılımını artırmaktadır. Düşük protein içeren diyet üriner pH'ın artmasına neden olmaktadır. İdrarın alkalileşmesi nitrofurantoinin atılımını artırmaktadır. Düşük proteinli diyet kinidinin renal

reabsorbsiyonunu artırmakta ve ilacın toksisite riski artmaktadır (10).

2.2. Farmakodinamik Etkileşimler

Besinlerin ilaç farmakokinetiği üzerinde neden olduğu farklılıklar hedef noktadaki ilaç konsantrasyonunu etkileyerek dolaylı yoldan farmakodinamik özelliklerini de değiştirir. Oral antikanser ilaçlar ile diyet arasındaki etkileşimlerin direk etkileri başlıca farmakokinetik özellikte iken dolaylı etkileri ise farmakodinamik tiptedir (11). Farmakodinamik etkileşimler ilacın farmakokinetiğini ya da biyoyararlanımını değiştirmeksizin ilaç-besin kombinasyonuna hastanın cevabını değiştirme ile ilgilidir. Altta yatan 2 mekanizma gösterilmektedir; antagonizma ve değişmiş hücresel taşıyıcı sistem (10). Antagonizmanın bilinen en iyi örneği K vitaminin varfarinin antikoagülan etkisini azaltması ya da ortadan kaldırmasıdır (10). Diğer farmakodinamik etkileşimde ise levodopanin emiliminde enteral

formülünün bileşiminin etkileşmesinden kaynaklanır. Levodopa kan-beyin bariyeri geçmede aynı taşıyıcıları paylaştığından dolayı herhangi bir diyet değişikliğinin dolaşımdaki nötr aminoasitleri etkilemesi sonucu levodopanın kliniksel ve biyolojik etkisi değişebilmektedir (10).

3. Besin-İlaç Etkileşimi İçin Risk Faktörleri

Besin-ilaç etkileşimlerinin risk faktörlerini yaş, birden fazla ilaç kullanılması, beslenme alışkanlıkları, besinlerin hazırlanması ve pişirilmesi sürecindeki besin kayıpları, kısıtlayıcı diyetler, anoreksiya gibi beslenme hastalıkları, alkolizm, madde bağımlılığı, renal ve hepatik disfonksiyon, sosyoekonomik durum oluşturmaktadır. Ayrıca stres, önceden var olan hastalıklar ve doz, verilmiş yolu gibi farmakolojik değişkenler de ilacın tavrını ve dolaylı olarak da etkileşimi etkilemektedir (30).

Çocuk, yaşlı, hamile, zayıf beslenen ve kronik hastalığı olan insanlar beslenme durumunu etkileyen ilaçlar için daha fazla riske sahip grubu oluşturmaktadırlar (6). Yaşlı kişiler normal fizyolojinin azalması, kronik hastalıkların varlığı, besin alımı ve kullanımının sınırlı olması, besin seçimi ve tüketimini değiştiren psikolojik ve sosyoekonomik faktörler gibi sebeplerden dolayı besin-ilaç etkileşimine karşı daha hassastırlar (3). Yaşlı kişiler özellikle de 65 yaşın üzerinde olanlarda ilaçlardan bağımsız olarak besinin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı yaygın olarak azaldığından dolayı böyle etkileşimler bakımından daha büyük risk altında olabilirler (31). Etkileşimin etkisi özellikle risk grubu olan hastalarda diğer kişilerden farklıdır. Bebek ve çocukların renal fonksiyonları tam olarak gelişmediğinden, ilaç metabolize eden Gİ ve hepatik enzimler nispeten etkisiz olduğundan dolayı risk altındadırlar. Sayıları gittikçe artan çoklu ya da uzun dönem tedavi alan hastalar kısa süre ve tek

yolla ilaç alan hastalardan daha fazla risk altındadırlar (4).

Besin-ilaç etkileşimde ilacın formülasyonu da önemlidir. Eritromisin farklı formülasyonları besinin varlığından farklı şekilde etkilenmektedir. Eritromisin biyoyararlanımı üzerine besinin etkisi antibiyotığın verilmesinin ardından yeme zamanı, formülasyonu ve kimyasal yan ürünlerden etkilenmektedir (30).

Total parenteral beslenme (TPN) barbitüratların hepatik atılımını azaltması durumunda olduğu gibi ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Antipirin farmakokinetiği intravenöz beslenme rejimlerinden etkilenmektedir. TPN antipirinin plazma yarılanma ömrünün kısılmasına ve renal atılımın artmasına sebep olmaktadır (30).

4. Sonuç ve Öneriler

Besin-ilaç etkileşimi özellikle dar terapötik indekse sahip, yüksek oranda biyotransformasyona uğrayan ve/veya plazma proteinlerine bağlanan ya da özel taşıyıcı sisteme ile taşınan ve özel hedef noktalara ilgisi olan ilaçlar için önemlidir. Bu nedenle ilaç kullanırken öngörülen tedavi dozunda oluşabilecek istenmeyen etki yada tedavide başarısızlıkta, besin faktörü mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca, besin-ilaç etkileşimleri tedavinin etkisini önemli bir şekilde azaltarak ve/veya hastanede kalma süresini uzatarak bireyin tedavi maliyetini artırmaktadır. Bu nedenle klinisyenler ilaç-besin etkileşiminin kısa ve uzun dönem sonuçlarını tanımlamalı, ilaç için gerekli doz ve zamanı ayarlamalı, alternatif tedavi yaklaşımlarını düşünmelidirler. Etkileşim potansiyeli olan ilaçların reçetelendirilmesinde sınırlama yapılması ve tedavide periyodik değerlendirilmenin tercih edilmesi istenmeyen ilaç-besin etkileşimlerini azaltmak için gereklidir. Enteral beslenme durumundaki ilaç-besin etkileşimlerini önlemek veya azaltmak için ilaç enteral ya da parenteral formülasyonlarla

karıştırılmamalı, ilaç verilmesinin öncesi ve sonrasında tüpler yıkanmalı, enteral beslenme tüpünden ilaç verildiği zaman tabletlerin ezilmesi yerine süspansiyon ya da solüsyonlar tercih edilmelidir. Dar terapötik indeksli ilaçlarda ilaç seviyesinin izlenmesine dikkat edilmelidir. İlaç etiketinde etkileşimle ilgili uyarılar ve önlemler okunmalı eğer daha fazla bilgi isteniyorsa ya da anlaşılmayan bir şey varsa doktora veya eczacıya sorulmalıdır. İlaç-besin etkileşimlerinin azaltılması için kişi diğer insanlarla ilaçlarını paylaşmamalı ve diğer insanların ilaçlarını almamalıdır. Kişi tezgah üstü ilaçları kendi başına sık sık almamalı ve bitkisel ürünler, alkol, reçetesiz ilaçlar da dahil alınan her ürün hekime sorulmalıdır. Alınan ilaçların bir listesi tutulmalı ve ilaç alındığında gelişen yeni yada yoğun herhangi bir semptom hekime paylaşılmalıdır.

Kaynaklar

- Öztürk M, Besler T. (2012). Besin alerjileri. Sağlık bakanlığı yayınları. Ankara.
- MacDonald L, Foster BC, Akhtar H, 2009. Food and therapeutic product interactions - a therapeutic perspective. *Journal of Pharmacy&Pharmaceutical Sciences*. 12(3): 367-377.
- Ayo JA, Agu H, Madaki I, 2005. Food and drug interactions: its side effects. *Nutrition & Food Science*. Anonim 2015f(4): 243 – 252.
- Mason P, 2010. Drugs and nutrition Important drug–nutrient interactions. *Proceedings of the Nutrition Society*. 69: 551–557.
- Rodríguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, 2013. Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on drug metabolizing enzymes and drug transporters. *Journal of Food Science*. 76(4): 112-124.
- Anonim, 2015a. Drug – nutrient interactions. Division agricultural sciences and natural resources. Erişim: <http://osufacts.okstate.edu>. Erişim tarihi: 15.03.2015.
- CHMP, 2012. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. Final. European medicines agency science medicines health. London UK.8.
- Bushra R, Aslam N, Khan AY, 2011. Food-drug interactions. *Oman Medical Journal*. 26(2): 77-83.
- Lilyquist K, 2011. Food Interactions with Prescription Drugs. *Nutrition Dimension*.
- Lourenço R, 2001. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition*. 20(2): 187-193.
- Ruggiero A, Cefalo MG, Coccia P et al. 2012. The role of diet on the clinical pharmacology of oral antineoplastic agents. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 68(2): 115-122.
- Yaheya M, Ismail M, 2009. Drug-food interaction and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2 (4):1-10.
- Arjun S, Raju S, Manu AK et al. 2012. Food-Drug Interaction. *IJPCS*. 1(1): 264-269.
- Kronld, 1970. Present understanding of the interaction of drugs and food during absorption. *Canadian Medical Association Journal*. 103(4): 360–364
- Custodio JM, Wu CY, Benet LZ, 2008. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 60(6): 717-7 Anonim 2015d.
- Varum FJO, Hatton GB, Basit AW, 2013. Food, physiology and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 457(2): 446-460.
- Singh BN, Malhotra BK, 2004. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents. *Clinical Pharmacokinetics*. 43(15): 1127-1156.
- Bland SE, 1998. Drug-food interactions. *Journal of the Pharmacy Society Wisconsin*. 28- Anonim 2015f.
- Genser D, 2008. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 52(1): 29-32.
- Anonim, 2015b. Drug&food interactions. The people's pharmacy. Erişim: www.peoplespharmacy.com. Erişim tarihi: 13.03.2015.
- Won CS, Oberlies NH, Paine MF, 2012. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacology & Therapeutics*. 136(2): 186-201.
- Won CS, Oberlies NH, Paine MF, 2010. Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport. *Curr Drug Metab*. 11(9): 778-792.
- Anonim, 2015c. Excerpt from food-medication interactions. *Food&Nutrition Education Interactions*. Erişim: www.foodmedinteractions.com. Erişim tarihi: 11.03.2015.
- Bellows L, Moore R, 2013. Nutrient-drug interactions and food. *Food and Nutrition Series*. 9: 12-96.
- Wilkinson GR, 1997. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 27(2-3): 129-159.

26. Lin Y, 2001. Double-Whammy: Food-Drug Interactions. NWS&T. Winter.
27. Dahan A, Altman H, 2004. Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability mechanism, extent and relevance. European Journal of Clinical Nutrition. 58: 1–9.
28. König J, Müller F, Fromm MF, 2013. Transporters and drug–drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. Pharmacological Reviews. 65(3): 944-966.
29. Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ, 2012. Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides. Clinical Pharmacology Therapeutics. 92(5): 622-630
30. Thomas JA, 1995. Drug–nutrient interactions. Nutrition Reviews. 53: 271-282.
31. Boullata JI, 2010. Handbook of drug–nutrient interactions. Nutrition. 26: 1207-1210.
32. Jaroż M, Wolnicka K, 2011. Relations Between Occurrence of the Risk of Food-Drug Interactions and Patients' Socio-Demographic Characteristics and Selected Nutrition Habits. Pol. Journal of Food and Nutrition Sciences. 61(3): 211-218.
33. Vella V, 2009. Food–drug interactions: Do they really matter. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice. 15: 16-22.
34. Anonim, 2015d. Food and medication interactions. Executive Office of Elder Affairs and the Central Mass Agency on Aging. Erişim: www.seniorconnection.org. Erişim tarihi: 11.03.2015.
35. Anonim, 2015e. Drug food interactions. Visiting nurse service of New York. Erişim: champ-program.org. Erişim tarihi: 11.03.2015.
36. Anonim, 2015f. Avoid food–drug interactions. A Guide from the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration. Erişim: www.fda.gov. Erişim tarihi: 11.03.2015.
37. Btaiche IF, Kraft MD (2004). Nutrients that may optimize drug effects. (Alınmıştır). In: Handbook of drug–nutrient interactions, Boullata JI, Armenti VT (Edits). 3. Baskı. s, 195-217. New Jersey: Humana Press.
38. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegar N et al. 2007. How much fat is necessary to optimize lomefandrine oral bioavailability? Tropical Medicine and International Health. 12 (2): 195–200.
39. Liu D, Jiang J, Zhang L et al. 2014. Cancer Chemother Pharmacol. 73: 721–727.
40. Manzi SF, Shannon M, 2005. Drug Interactions—A Review. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 6: 93-102.
41. Zhai X, Chen J, Liu J et al. 2013. Food–drug interactions: Effect of capsaicin on the pharmacokinetics of simvastatin and its active metabolite in rats. Food and Chemical Toxicology. 53: 168–173.

Yazışma Adresi

Duygu Çorum
Kastamonu Üniversitesi, Araç Rafet Vergili
Meslek Yüksekokulu, Kastamonu, Türkiye
Tel: 0366 362 26 20
Fax: 0366 362 26 36
Email: ddurna@kastamonu.edu.tr