

# Yaşlılarda İlaç- Besin ve İlaç-Hastalık Etkileşmeleri

Received : 16.03.2015  
Revised : 16.12.2015  
Accepted : 06.01.2016

**Pınar Erkekoğlu\*, Terken Baydar\*\***

## Giriş

Bilimin ilerlemesi, modern tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve iyi ve sağlıklı beslenmenin öneminin anlaşılmasıyla, beklenen yaşam süresi uzamıştır ve uzamaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Günümüzde “geriatrik popülasyon” olarak 65 yaş ve üzeri kabul edilmektedir. Önümüzdeki yıllarda dünya popülasyonunun daha da yaşlanacağı; 2030 yılında, geriatrik popülasyonun 1,4 milyara ulaşacağı ve Amerika Birleşik Devletleri’nde her beş kişiden birinin 65 yaş üzerinde olacağı öngörülmektedir<sup>1</sup>. Yaşla birlikte polifarmasi uygulaması artmaktadır. Bu da ilaç-ilaç, ilaç-besin ve ilaç-hastalık etkileşmelerini beraberinde getirmektedir.

## Yaşlılıkta Beslenmenin Önemi

Her yaşta olduğu gibi ileri yaşlarda da yeterli ve dengeli beslenme sağlığın korunması çok önemlidir. Yaşla değişen vücut yapısı, hareketlilik ve metabolizma nedeniyle yaşlılar günlük yiyecek, su ve tuz tüketimlerini iyi ayarlamalı, sağlıklı bir diyetle beslenmeye özen göstermelidir<sup>2</sup>.

Özellikle yaşlı popülasyonda besinsel faktörler ilaç etkinliğini pek çok şekilde değiştirebileceği gibi, ilaçlar da besinler öğelerin etkinliklerini değiştirebilir. Besinler ilaçların veya ilaçlar besinlerin “absorpsiyon-dağılım-metabolizma (biyotransformasyon) ve eliminasyonlarını (ADME)” yani kinetiklerini değiştirebilir. Özellikle polifarmasi uygulayan yaşlılarda bu tip etkileşmelere çok sık rastlanır.

\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye Ankara 06100 Türkiye

\*\* Yazışma Yapılacak Yazar: E-posta: tbaydar@hacettepe.edu.tr

İlaç-besin etkileşimleri 2 grupta toplanabilir:

a. Besinlerle İlaçların ADME'lerinin ve Etkinliklerinin Değişmesi

Besin içeriği ile ilacın doğrudan fiziksel veya kimyasal etkileşmesi mümkündür. Ayrıca, yaşla birlikte gastrointestinal kanalda (GİK) ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler (mide boşalma hızının değişmesi gibi) hem ilaçların farmakokinetiğini, hem de besinlerin absorpsiyonunu etkileyebilir<sup>3-8</sup>. Diğer taraftan, mide içeriği gastrik boşalmayı ve ilaç dissolüsyonunu değiştirebilir. Besin, midenin viskozitesini değiştirerek, ilacın mukozal absorpsiyon bölgelerine difüzyon oranını azaltabilir veya ilaç molekülünün mukozal yüzeye ulaşmasını engelleyen mekanik bir bariyer görevi görebilir. Ayrıca, besin bileşenleri ilaçlarla kompleks veya şelat oluşturabilir. Bu değişimler Tablo 1'de özetlenmiştir.

**TABLO 1**

Besinlerle ilaçların absorpsiyonlarının ve etkinliklerinin değişmesi

İlaç		Besinlerin Etkileri
Amoksisilin Ampisilin Aspirin Eritromisin Eritromisin Stearat İzoniazid Kaptopril	Nafsilin Penisilin G Penisilin V Rifampisin Sefalekssin Sotalol Tetrasiklinler	Gastrointestinal kanaldan absorpsiyonun azalması (3-8)
Aspirin Barbitüratlar Digoksin İndoprofen Metronidazol Parasetamol	Sefaklor Sefalekssin Sefradin Simetidin Sulfonamidler	Gastrointestinal kanaldan absorpsiyonun gecikmesi (3-8)
Diazepam Dikumarol Eritromisin Etil Süksinat Fenitoin Griseofulvin Hidralazin	Hidroklorotiazid Karbamazepin Metoprolol Nitrofurantoin Propranolol Spironolakton	Gastrointestinal kanaldan absorpsiyonun artması (3-8)

Besinlerle ilaçların ADME'lerinin ve etkinliklerinin değişmesine örnek olarak aşağıdaki etkileşimler verilebilir<sup>3-8</sup>:

- *İlaçların besinlerle absorpsiyonununun değişmesi*: Besinler tarafından gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu azaltılabilen ilaçlara örnek olarak penisilin G ve V, ampisilin ve amoksisilin, nafsilin, sefalekssin, tetrasiklinler, eritromisin ve eritromisin stearat, aspirin, izoniazid, rifampisin, sotalol ve kaptopril örnek verilebilir. Besinler tarafından gastrointestinal

kanaldan absorpsiyonu geciktirilen ilaçlara örnekler sefaleksın, sefradin, sefaklor, sulfonamidler, metronidazol, digoksin, aspirin, parasetamol, barbitüratlar, indoprofen ve simetidindir. Besinler tarafından gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu artırılabilen ilaçlar ise eritromisin, etil süksinat, estolat, nitrofurantoin, griseofulvin, fenitoin, karbamazepin, diazepam, hidroklorotiazid, propranolol, metoprolol, hidralazin, dikumarol ve spironolakton olarak sıralanabilir. Besinler tarafından gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun değişmediği saptanan ilaçlar ise ampisilin, eritromisin estolat, aspirin, propoiltiyourasil, oksazepam, sülfonilüre türevleri, indoprofen ve teofilindir.

- *İlaçların besinlerle eliminasyonunun değişmesi*: Besinlere bağlı olarak mide boşalma süresi, bağırsak hareketleri, splanik kan akımı, safra salgılanması, mide asidi ve sindirim enzimlerinin salgılanması da değişebilir. Splanik kan akımı yemeklerden sonra artar ve bundan dolayı  $\beta$ -blokör ajanlar olan propranolol ve metoprolol daha iyi absorbe olur. Bu durum karaciğer veya bağırsak mukozasındaki ilk geçiş etkisinin azalmasına ve ilaç kan düzeyinde ani yükselmelere neden olabilir. Bu nedenle, yaşlı grupta ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçlar için ilgili doz ayarlaması yapılmalıdır.

Besinlerin ilaç, vitamin ve mineral absorpsiyonu üzerindeki etkileri, ilacın formülasyonuna da bağlı olabilir. Genellikle çözeltiler besinlerin varlığından en az etkilenen formülasyondur; ancak enterik kaplı tabletlerin absorpsiyonu besinlerden çok etkilenir<sup>4</sup>. Yiyeceklerdeki bazı bileşenler veya yiyeceklerin hazırlanmasındaki işlemler de ilaçların biyotransformasyonu üzerinde etkili olmaktadır. Bu etkileşmelere aşağıdaki durumlar örnek verilebilir:

- İşlenmemiş kepek içeren lifçe zengin diyet riboflavin absorpsiyonunu artırır<sup>9</sup>.
- Lifçe zengin diyet krakerleri demir ve digoksinin absorpsiyonlarını azaltabilir<sup>10,11</sup>.
- Pektin veya akarboz içeren lifçe zengin diyet şeker absorpsiyonunu geciktirir<sup>12-14</sup>.
- Soya içeren diyet ile demir absorpsiyonu azalabilir<sup>15</sup>.
- Laktoz intoleransı olan bireylerde laktoz içermeyen diyetin tüketimi aspirin absorpsiyonunu artırmaktadır<sup>16,17</sup>.
- Yüksek miktarda süt tüketen peptik ülser hastalarında, tetrasiklin absorpsiyonu azalabilir<sup>18</sup>.
- Proteince zengin diyet ile beslenenlerde teofilin ve levodopanın metabolizmaları hızlanarak ilaç etsi azalır<sup>19,20</sup>.

- Brokoli, lahanana, brüksel lahanası, marul, şalgam, karnabahar gibi sebzelerde bulunan indol ve flavonoidler ile meyvelerde bulunan biyoflavonoidler ve kömür ateşinde pişirme ile oluşan poliaromatik hidrokarbonlar sitokrom 1A1/2 (CYP1A1/2) enzimlerini indükleyerek ilaç metabolizma hızını artırabilir<sup>21,22</sup>.
- Narenciyelerde özellikle de greyfurtta yüksek oranda bulunan naringin, CYP3A4 inhibisyonu yapmaları nedeniyle birçok ilacın kan düzeylerinin artırabilir<sup>23-25</sup>. Yapılan bir çalışmada, bir bardak greyfurt suyu içen sağlıklı gönüllülerde oral midozolamın biyoyararlanımının ancak 3 gün sonra normal düzeylere indiği belirlenmiştir<sup>23-25</sup>. Bu olayın klinik önemi tartışmalıdır; ancak özellikle antikoagülasyon tedavisinde vitamin K antagonistlerini kullananlarda narenciyelerin çok fazla tüketilmemesi gereklidir<sup>26</sup>.

#### b. İlaçlarla Besin Öğelerinin Vücutta Eksiklerinin Oluşması veya Vücutta Tüketimlerinin Artması

Besinlerin ilaçlar üzerine olan etkileri kadar ilaçlar da besinler üzerinde etki yapabilmektedir ve bu besin öğelerinin eksikliğine neden olabilmektedirler. Bazı ilaçlar çeşitli minerallerin ve eser elementlerin eksikliğine neden olabilir. Bu değişimler Tablo 2'de özetlenmiştir. Kısaca ifade edilecek olursa, antiasitlerin çoğu A vitamini, folat, fosfat, kalsiyum ve bakır eksikliğine neden olabilir<sup>27</sup>. Antikonvülsanlar D ve K vitamini ve karnitin eksikliği yaratabilir<sup>28-30</sup>. Tetrasiklin, trimetoprim ve aminoglikozitler kalsiyum, potasyum ve magnezyum eksikliğine yol açabilir<sup>31</sup>. Yüksek doz, dermal veya kulak içine borik asit uygulaması riboflavin eksikliği oluşturabilir<sup>32</sup>. Kemoterapötikler, kalsiyum ve magnezyum eksikliği yapabilir<sup>33-35</sup>. Hipokolesterolemikler yağ, demir, K Vitamini, A Vitamini, folat ve B12 vitamini emilimini azaltabilir<sup>36</sup>. Hidralazin gibi antihipertansifler piridoksin eksikliğine yol açabilir<sup>37</sup>. Laksatifler ise, potasyum, yağ, kalsiyum, protein, glukoz, fosfor ve sodyumun ADME'sini bozabilir<sup>38</sup>. Diüretikler, potasyum, sodyum, magnezyum ve kalsiyum eksikliği oluşturabilir<sup>39</sup>. Antipsikotikler, riboflavin eksikliğine neden olabilir<sup>40</sup>. Mineral yağlar, kolestiramin, kolestipol, neomisin A vitamini depleasyonu yapabilir<sup>41,42</sup>. İsoniazid, sikloserin, levodopa, penisilaminin B6 vitamini depleasyonu yaptığı bilinmektedir<sup>41-43</sup>. Neomisin ve alüminyum sülfatın B12 vitamini tüketimine neden olabildikleri bildirilmiştir<sup>44</sup>. Aspirin C vitamini eksikliğine yol açabilir<sup>45</sup>. Diğer taraftan kolestramin ile A ve E vitamini eksikliklerinin olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmuştur<sup>45</sup>. Aspirin kullanımının ise C vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir<sup>46</sup>. Fenitoin, fenobarbital, mineral yağlar, kortikosteroidler, izoniazid D vitamini tüketimine neden olabilir<sup>47-49</sup>. Metotraksat, primetamin, triamteren, trimetoprim, sülfasalazin,

pentamidin isetiorat, kolşisin, simetidin, fenformin, metformin, glutetimid, p-aminosalisilik asit, fenitoin, fenobarbital, nitrofurantoin folat tüketimine neden olur<sup>50</sup>. Kumarin, sefalosporinler, makrolid antibiyotikler ve mineral yağlar K vitamini tüketimine neden olur<sup>51</sup>.

**TABLO 2**

İlaçlarla besin öğelerinin vücutta eksiklerinin oluşması veya vücuttaki tüketimlerinin artması

<b>İlaç grupları</b>	<b>Besin öğeleri eksiklikleri</b>
Antiasitler <sup>27</sup> Alüminyum hidroksit Magnezyum hidroksit Sodyum bikarbonat	Folat, Fosfat, Kalsiyum, Bakır, A Vitamini
Antikonvülsanlar <sup>28-30</sup> Fenitoin Fenobarbital Primidon	D Vitamini, K Vitamini, Karnitin
Antibiyotikler <sup>31</sup> Gentamisin Neomisin Tetrasiklin	Kalsiyum, Potasyum, Magnezyum, Yağ, Azot, Riboflavin
Antibakteriyel ilaçlar <sup>32</sup> Borik asit	Riboflavin
Kemotrapötik ilaçlar <sup>33-35</sup> Metotreksat Sisplatin	Folat, Kalsiyum, Magnezyum
Hipokolesterolemik ajanlar <sup>36</sup> Kolestipol Kolestiramin	Yağ, Demir, K Vitamini, A Vitamini, Folat, B12 Vitamini
Antihipertansifler <sup>37</sup> Hidralazin	Piridoksin
Laksatifler <sup>38</sup> Mineral yağ Fenolftalein Senna	Potasyum, Yağ, Kalsiyum, Protein, Glukoz, Fosfor, Sodyum
Diüretikler <sup>39</sup>	Potasyum, Sodyum, Magnezyum, Kalsiyum
Antipsikotikler <sup>40</sup> Klorpromazin	Riboflavin
Antitüberküloz ilaçlar <sup>41-43</sup> İzoniazid Sikloserin	B6 Vitamini
H2 -reseptör antagonistleri <sup>42</sup> Ranitidin Simetidin	B12 Vitamini
Antikoagülan ilaçlar <sup>42</sup> Varfarin	K Vitamini
Aspirin <sup>46</sup>	C Vitamini

Bazı ilaçlar ise, vitamin ve mineral antagonisti olarak isimlendirilirler. Bu ilaçlar vitamin tüketimine neden olurlar. Bu etkileşmeleler Tablo 3 ve Tablo 4'de özetlenmiştir.

**TABLO 3**  
Vitamin Antagonisti olan ilaçlar

<b>Antagonizmaya yol açan ilaçlar</b>	<b>Vitaminler</b>
Antiasitler Kolestipol Kolestiramin Mineral Yağlar Neomisin	A Vitamini <sup>27</sup>
Hidralazin İsoniazid Levodopa Penisilamin Sikloserin	B6 Vitamini <sup>37</sup>
Neomisin	B12 Vitamini <sup>44</sup>
Aspirin	C Vitamini <sup>45</sup>
Fenitoin Fenobarbital İzoniazid Kortikosteroidler Mineral Yağlar	D Vitamini <sup>41-43, 47-49</sup>
Kolestipol Kolestiramin Mineral Yağlar	E Vitamini <sup>36, 38, 45</sup>
Fenformin Fenitoin Fenobarbital Glutetimid Kolşisin Metformin Metotraksat Nitrofurantoin p-aminosalisilik asit Pentamidin isetiorat Primetamin Simetidin Sulfasalazin Triamteren Trimetoprim	Folat <sup>41, 42</sup>
Kumarin Antikoagülanları Mineral Yağlar Sefalosporin antibiyotikler	K Vitamini <sup>42</sup>

**TABLO 4**  
Mineral düzeyini etkileyen ilaçlar

İlaç		Etkileşme
Lityum Karbonat Magnezyum Antiasitleri		Hipermagnezemi <sup>27,41,42</sup>
Aminoglikozitler Furosemid Gentamisin Neomisin	Tiazidler Metoksifluran Tetrasiklin Trimetoprim	Hipomagnezemi <sup>31, 33-35,39</sup>
Diazoksit Karbemisilin	Lityum Sodyum Sülfat	Hipernatremi <sup>41,42</sup>
Amitriptilin Kaptopril Karbamazepin Klorpropamid Laksatifler	Mannitol Metalazon Spirinolakton Tiazidler Tolbutamid	Hiponatremi <sup>38,40,41</sup>
Fenformin İndometazin İsoniazid	Spirinolakton Triamteren	Hiperkalemi <sup>41,42,43</sup>
Amfoterisin B Aminoglikozitler p-aminosalisilik asit Gentamisin Laksatifler Lityum Karbonat Furosemid	Kortikosteroidler Salisilatlar Tetrasiklin Tiazidler Trimetoprim Salbutamol	Hipokalemi <sup>31,38</sup>

### Yaşlılarda İlaç-Hastalık Etkileşmeleri

Yaşlılarda başta kompleks hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın bir arada görülmesi oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bu hastalıkların bazı ilaçlar ile etkileşmesi sonucu var olan hastalık durumunun kötüleştiği belirtilmektedir. Bu gibi durumlar ile hastaların baş edebilmesi için, sağlık personeli tarafından acil öneriler yapılabilmektedir. Diğer taraftan, yaşlılarda sıklıkla kullanılan bazı ilaçların başta depresyon olmak üzere birçok hastalığı tetikleyebildiği belirtilmektedir. Özellikle yaşlılarda sıklıkla rastlanılan bu durumun temelinde yaşla birlikte ortaya çıkan kinetik ve dinamik özelliklerdeki değişiklikler vardır. Yaşlılarda ilaç-hastalık etkileşmeleri iki grupta toplanabilir:

a. Mevcut hastalık ile ilaç kullanımı sonucu hastalık durumunun kötüleşmesi

Bu tip etkileşmelere örnekler şöyle sıralanabilir:

- Demansı olan hastalarda levodopa kullanımı sonucu konfüzyon geliştiği bildirilmiştir. Bu durumda levodopa yerine kolinesteraz inhibitörleri (donazepil, galantamin, rivastigmin) ve memantin kullanımı önerilir<sup>52,53</sup>.
- Diyabeti olan hastalarda, diüretik ve steroidlerin kullanımı sonucu hiperürisemi ortaya çıkabilir. Hekimler bu durumda, hiperürisemiyi ve takiben ortaya çıkan gut hastalığını uygun diyetle önlemeyi (et, ıspanak, mercimek, mantar, maya, bezelye, fasulye ve bira tüketimini azaltmak) veya kolşisin ile tedaviyi önermektedir<sup>54-56</sup>.
- Dar açılı glokomu olan hastalarda antimuskarinik ilaçlar (atropin, skopolamin), psödoefedrin, fenilefrin ve difenhidraminin glokom krizine neden olabilir; acil lazer tedavisi gerekebilir<sup>57,58</sup>.
- Hipertansiyonu olan hastalarda non-steroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının, hipertansiyonda artışa neden olduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda hafif ağrıların tedavisinde parasetamol önerilir<sup>59,60</sup>.
- Hipopotasemisi olan yaşlı hastaların digoksin kullanımı sonucu aritmiler görülebilir. Bu durumda digoksin kullanımının kesilmesi önerilir<sup>61</sup>.
- Kalp yetmezliği olan hastaların  $\beta$ -blokörler veya verapamil kullanımı kardiyak dekompanseasyona neden olur ve bu gibi durumlarda başka antihipertansiflerle tedavi önerilmelidir<sup>62,63</sup>.
- Kardiyak ileti bozukluğu olan yaşlı hastalarda trisiklik antidepresanların kullanımı kalp bloğuna neden olabilir. Bu durumda depresyon tedavisi için selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) veya selektif serotonin/nörepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) kullanımı önerilmelidir<sup>64</sup>.
- Kronik böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda NSAİİ kullanımı akut böbrek yetmezliğine neden olabilir; bu durumda parasetamol kullanımı önerilir<sup>65</sup>.
- Peptik ülser hastası yaşlılarda NSAİİ kullanımı mide kanamasına yol açabilir. Bu durumda parasetamol kullanımı önerilmelidir<sup>66</sup>.
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan yaşlılarda  $\beta$ -blokörlerin kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açabilir. Bu durumda acilen bronkodilatör inhaler kullanımı düşünülmelidir<sup>67</sup>.



- Prostat hipertrofisi olan yaşlı erkeklerde antimuskarinik ilaçların kullanımı idrar retansiyonuna neden olur. Alternatif tedavi olarak tadalafil, finasterid veya dutasterid kullanımı önerilir<sup>68</sup>.
- Periferik vasküler hastalığı olan yaşlılarda  $\beta$ -blokörlerin kullanımı aralıklı topallamaya yol açabilir. Bu durumda başka antihipertansif kullanımı önerilir<sup>69</sup>.

b. İlaç kullanımı sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması

Yaşlılarda ilaç kullanımı, başta depresyon olmak üzere birçok hastalığı tetikleyebilir. Piyasada bulunan veya yeni satışa çıkan ilaçların %1 oranında depresyon görülme sıklığını artırdığı belirtilmektedir. Ayrıca, yaşlılarda Parkinson benzeri belirtilere veya 'psödoparkinsonizm'e neden olan pek çok ilaç olduğu bilinmektedir<sup>70,71</sup>. Bu tip etkileşmelere örnekler şöyle sıralanabilir:

- Merkezi etkili antihipertansifler ( $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonistlerinden metildopa ve klonidin, rezerpin), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri (perindopril, kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril) ve  $\beta$ -blokörlerin (propranolol, metoprolol, labetalol) depresyona sıklıkla neden olduğu bilinmektedir. Ancak, özellikle  $\beta$ -blokör ilaçların kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek güçsüzlük halinin de depresyon ile karıştırılabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Bu nedenle bazı çalışmalarda  $\beta$ -blokör kullanımı ile depresyon arasında bir ilişkiden söz edilirken, bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişkinin olmadığı bildirilmektedir<sup>72-74</sup>.
- Depresyonu olan hastalarda merkezi etkili antihipertansiflerin (metildopa, klonidin, rezerpin) kullanımı, depresyonun şiddetinde artışa neden olur. Bu durumda merkezi etkili antihipertansifler yerine diğer antihipertansiflerin kullanımı önerilir<sup>75-77</sup>. Rezerpinin ise, antihipertansif etkisinin katekolamin tüketimine yol açmasına bağlı olduğu ve depresyona neden olmasının altında yatan temel nedenin bu olduğu bilinmektedir<sup>77</sup> ve 0,5 mg/gün üzerindeki dozlarda ise intihara dek gidebilen depresyona neden olabilir<sup>75,76</sup>.
- Psikiyatrik kontrollere göre, ADE inhibitörü kullanan özellikle 65 yaş ve üstü kadınlarda depresyon sıklığının anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir<sup>77</sup>.
- Antihipertansif olarak sıklıkla kullanılan kalsiyum kanal blokörlerinin (diltiazem, verapamil, nifedipin, nikardipin), ruh halinin düzenlenmesini sağlayan nöron ve reseptörlerle etkileşmelerinin ve oluşturdukları aşırı hipotansif etkinin depresyona yol açtığı bildiril-

miştir<sup>78</sup>. Diğer taraftan, uzun süre kalsiyum kanal blokörü kullanımı ile parkinsonizm geliştiğine dair raporlar bulunmaktadır. Vestibular bozukluklar ve vertigonun tedavisinde kullanılan ve kalsiyum kanal blokörü olan sinnarizin ve flunarizin ile parkinsonizm ve hareket bozuklukları arasındaki ilişkiyi gösteren birçok olgu raporu bulunmaktadır<sup>79-81</sup>. Flunarizinin etkisi sinnarizine göre oldukça kuvvetlidir ve özellikle yaşlı hastalarda kronik kullanımları sersemlik, sedasyon, güçsüzlük ve depresyona neden olmaktadır<sup>79,80</sup>.

- Dijital glikozitlerin depresyon yapıcı etkisinin olabileceği belirtilmiştir. Digoksinin kardiyak yan etkileri bilinmekle birlikte, ilacın olası birçok nöropsikiyatrik istenmeyen etkileri üzerinde çok durulmamıştır; ancak psikiyatrik yan etkilere, özellikle de deliryum, depresyon ve kişilik değişimine neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır<sup>81-83</sup>.
- Bilindiği gibi yaşla beraber psikolojik sorunların artması ile depresyon zaten sıklıkla görülen bir durumdur. Yaşlılar tarafından sıklıkla kullanılan başta monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri olmak üzere, pekçok antidepressanın ani bırakılmasında da depresyonun ortaya çıkabileceği belirtilmektedir<sup>84</sup>.
- SSRI ve SNRI'nın ani bırakıldıklarında depresyonun ortaya çıktığını gösteren pek çok rapor bulunmaktadır. Özellikle SSRI'lardan fenfluramin, essitalopram ve paroksetin; SNRI'lardan ise venlafaksin, desvenlafaksin, evomilnasipran ve duloksetinin bırakılması ile depresyon ortaya çıktığı belirtilmektedir. SSRI olan fluoksetinin Parkinson benzeri semptomları indükleyebileceği belirtilmiştir; ancak bu konuda çok fazla veri bulunmamaktadır. Trisiklik antidepressanların (özellikle amitriptilin ve nortriptilin) kullanımı sonrası ani bırakmanın da depresyon oluşturabileceği bildirilmiştir<sup>84,85</sup>.
- Anksiyete ve uykusuzluk tedavisinde ve kas gevşetici olarak kullanılan bazı benzodiazepinlerin (diazepam, klordiazepoksit, lorazepam, alprozolam) bırakılması ile de depresyon görülebilir<sup>84</sup>.
- Ritalin ve amfetamin türevlerinin kullanımının da depresyonu tetikleyebileceği belirtilmektedir. Ayrıca, amfetamin, metilfenidat, levodopanun etkisini taklit eden ilaçlar (bromokriptin, pergolid) ve kokainin de Parkinson benzeri semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir<sup>86</sup>.
- Yaklaşık 70 yıldır antitüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların psikiyatrik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir<sup>87</sup>. Özellikle sikloserin ve izoniazid ile belirgin psikiyatrik değişiklikler olduğu bil-

dirilmekle beraber, etiyonamid/protiyoamid, etambutol ve florokinolonlar ile de ilgili raporlar mevcuttur<sup>88</sup>. Tüberküloz kemoterapisi gören hastaların yaklaşık %15'inde nörotoksik etkiler görülmektedir<sup>89</sup>. Sikloserin kullanan hastalarda %10-50 arası sıklıkta halüsinasyonlar, öfori, anksiyete, davranış bozuklukları, depresyon ve intihar eğilimi/girişimi görülmüştür<sup>90,91</sup>. Diğer taraftan, izoniazid kullanımına bağlı depresyon, iritabilite, obsesif-kompulsif nevroz ve intihar girişimi sıklığı daha azdır<sup>92</sup>. Etiyonamid/protiyoamid ile de depresyon, anksiyete, psikoz ve intihar eğiliminin gözlemlendiğine dair birçok olgu raporu bulunmaktadır<sup>93-95</sup>.

- Tüberküloz tedavisinde kullanılan florokinolonların da psikoz, depresyon, deliryum ve kabuslara neden olduğu bildirilmiştir<sup>96-98</sup>. Siprofloksasin veya ofloksasin kullanan bir hasta grubunda (n=4189) psikiyatrik sorunlar gözlenme sıklığı 0,7 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada ileri yaşlardaki hastalarda deliryum ve paranoya sıklığının daha yüksek olduğu görüldükçe, genç hastalarda depresif ve manik sendromların daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>96-98</sup>.
- Metoklopramidin ekstrapiramidal semptomlara neden olduğuna ilişkin çeşitli olgu raporları bulunmaktadır. Diyalize giren ve son dönem böbrek hastalığı olan iki diyabetli hastada, metoklopramid kullanımı ile parkinsonizm belirtileri, rijidite ve bradikinezi gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>82</sup>. Metoklopramid kullanan 10 kişiye ait bir raporda, özellikle yaşlı kadınlarda parkinsonizm belirtilerinin arttığı ve semptomların biletoral görüldüğü belirtilmiştir. Metoklopramid ile oluşan semptomlar arasında dinlenme tremorları görülmesi olasılığı olduğu için, ilaçla indülenen parkinsonizmin Parkinson hastalığı ile karışabileceği de bildirilmiştir. Metoklopramid kullanımının bırakılmasını takiben semptomların birkaç ay içinde düzeldiği görülmüştür<sup>99</sup>.
- Kortikosteroidlerin ve özellikle hidrokortizon ve triamkinolonun psikiyatrik yan etkileri uzun zamandır tartışılmaktadır<sup>100</sup>. Kortikosteroidlerin kognitif zayıflamaya ve psikiyatrik bozukluklara neden olma mekanizmalarının altında, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını etkilemelerinin olduğu bilinmektedir<sup>101,102</sup>. Kısa süreli steroid kullanımı hipokampüsteki nöronlarda geri dönüşlü bir atrofiye neden olmakta ve buna bağlı olarak verbal ve deklaratif belleği ilgilendiren bilişsel semptomlar ortaya çıkabilmektedir<sup>103</sup>. Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda ajitasyon, mani/hipomani, kırılğan duygudurum, uykusuzluk, iritabilite, depresyon, psikoz ve deliryum gibi yan etkilerin sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Kadınlarda etkilerin daha sık ve

şiddetli görüldüğü belirlenmiştir<sup>103,104</sup>. Steroid kullanımı silik duygudurum değişikliklerinden acil müdahale gerektirecek psikotik ataklara kadar geniş bir yelpazede klinik tablolara yol açabilir<sup>105</sup>. Yapılan çalışmalarda psikopatolojik bulguların görülme sıklığı, %1,8-57 gibi geniş bir aralıkta bulunmuştur<sup>106</sup>. Glukokortikoidlerin beyindeki miyelin içeriğini azalttığı, serotonin biyosentezini etkilediği ve beynin norepinefrin alımını artırdığı bildirilmiştir<sup>107-108</sup>.

- Özellikle ileri yaştaki hastalarda bir antiepileptik olan sodyum valproat kullanımı ile Parkinson hastalığına benzer belirtiler görülmektedir<sup>109,110</sup>. Bipolar bozukluklarda en sık kullanılan ilaçlardan olan lityum ile başta tremorlar olmak üzere Parkinson benzeri semptomların görülmesi arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Lityum tedavisi alanların %32'sinde tremorların görüldüğü ve bu durumun kadınlara oranla erkeklerde daha sıklıkla ortaya çıktığı, ayrıca yaşlı hastalarda sıklığın arttığı belirtilmiştir<sup>111-113</sup>. Ailesel yatkınlığı olan hastalarda tremor ve Parkinson benzeri semptomların görülme sıklığı daha fazladır<sup>114</sup>.
- Kolesterol düşürücü ajanlar olan 'statinler'in isoprenoid sentezinde mevolonat yolağında hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) inhibitörü oldukları bilinmektedir<sup>115</sup>. Son 20 yıldır statinlerin yan etkileri araştırılmakta ve özellikle psikolojik sağlık üzerine etkileri değerlendirilmektedir<sup>116</sup>. Düşük kolesterol düzeyleri sağlayarak koroner kalp hastalığı nedeniyle ölümleri azalttıkları, ancak psikolojik sorunların artışına neden oldukları bildirilmektedir<sup>117</sup>. Bunun başlıca nedeni lipitlerin nöronal hücre zarında oynadığı önemli rol ve düşük serum lipit düzeylerinin yarattığı azalmış serotonerjik aktivitedir<sup>118,119</sup>. Özellikle saldırganlığın düşük serotonerjik aktivite sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir<sup>120</sup>. Özellikle yaşlı hastalarda düşük serum kolesterol düzeylerinin depresyona neden olduğu bildirilmiştir<sup>121</sup>.
- NSAİİ'a ait gastrointestinal, renal ve hepatik yan etkilere ilişkin birçok olgu raporu ve çalışmada bildirilmiştir; ancak merkezi sinir sistemine ait yan etkileri bildiren az sayıda olgu raporu mevcuttur. İndometazinin akut toksik psikoza ve kişilik değişimine neden olduğuna dair veriler bulunmaktadır<sup>122,123</sup>. İndometazinin paranoid psikoz, konantrasyon güçlüğü, unutkanlık, uykusuzluk, iritabilite, anksiyete, kişilik bozukluğu ve deliryuma neden olduğu farklı çalışmalarda rapor edilmiştir<sup>124,125</sup>. Naproksenin depresyon, hipomani ve paranoyaya neden olduğu ve intihar eğilimini artırdığı bildirilmiştir<sup>126</sup>. Diklofenak

ve piroksikamın bir erkek hastada depresyona neden olduğu, oluşan psikiyatrik semptomların fluoksetin ve trazodon kullanılarak çözülmeye çalışıldığı rapor edilmiştir<sup>127</sup>. Tüm bu olgu raporlarının ışığında, NSAİİ'nin özellikle hassas bireylerde idiyosenkratik psikotik semptomları indüklediği veya artırdığı, özellikle yaşlı kişilerde çeşitli psikotik ve nevrotik semptomlara neden olduğu söylenebilir.

- Ülser tedavisinde kullanılan H<sub>2</sub>-reseptör blokörlerinin kan-beyin engelini aştıkları ve nöropsikiyatrik etkilere neden oldukları bildirilmiştir<sup>128</sup>. Simetidin ve daha az sıklıkla da ranitidinin geri-dönüslü, hızlı ve doz-bağımlı olarak konfüzyon, sersemlik, deliryum ve halüsinasyonlara neden oldukları saptanmıştır. Bu ters etkiler özellikle başka ilaç kullanan ve nörobiyolojik hastalığı olan yaşlı hastalarda, renal ve hepatik yetmezliği olanlarda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır<sup>129,130</sup>. Simetidin kullanımına başlandıktan sonraki 2-3 hafta içerisinde depresyonun ortaya çıktığı ve ilacın bırakılmasını takiben 2-10 gün içinde ortadan kalktığı rapor edilmiştir<sup>131</sup>. Ranitidin kullananların %1-5'inde benzer etkilerin görüldüğü, ancak ilacın kullanımından sonra depresyonun daha geç ortaya çıktığı (4-8 hafta) ve ilacın bırakılması ile 7-14 günde ortadan kalktığına dair raporlar bulunmaktadır<sup>132,133</sup>. Ranitidinin kullanım sıklığı dikkate alındığında bu durum özellikle yaşlılar açısından oldukça önemlidir.
- Nöroleptiklerle indüklenen parkinsonizm "psödo-parkinsonizm" olarak da adlandırılır ve kaslarda sertlik, yürürken ayağını sürüme, düşme, maske yüz, kilo kaybı ve oturduğu yerden kalkmada güçlük ile başlar. Eski jenerasyon nöroleptik kullanan hastaların üçte birinde psödo-parkinsonizm gelişir. Haloperidol ve proliksin de en yüksek oranda psödo-parkinsonizme neden olan nöroleptiklerdir<sup>134</sup>. Yeni nesil atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiş ve psödo-parkinsonizm oluşturma sıralamaları olanzapin>ketiapin>klozapin olarak belirlenmiştir<sup>135</sup>.

## Sonuç

İlerleyen tıp ve iyi sağlık uygulamaları ile birlikte, dünya genelinde yaşam süresi beklentisi artmıştır. Bu durum beraberinde artan hastalıkları ve ilaç kullanımını getirmektedir. Yaşla beraber uygulanan polifarmasi, ilaç-besin ve ilaç-hastalık etkileşmelerinin artmasına neden olur. Bu etkileşmeler morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde artıran, ancak ilaç-ilaç etkileşmeleri kadar dikkatleri üzerine toplamamış durumlardır. Tüm sağlık personelinin

bu tip etkileşmelerin de varlığı konusunda daha iyi aydınlatılması ve gerekirse meslek içi kurslarla daha çok bilgilendirilmesi, başta ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için oldukça önemlidir. İlaç etkileşmelerine gerekli dikkatin çekilmesi hem yaşlı popülasyonun sağlığının korunmasına katkıda bulunacak, hem de ülke ekonomisine yarar sağlayacaktır.

### Özet

Dünya genelinde beklenen yaşam süresinin uzadığı ve geriatrik popülasyonunun hızla arttığı bildirilmektedir. Yaşla birlikte birçok hastalık sıklığında artış izlenmekte, bu da polifarmasi uygulamalarının artışı beraberinde getirmektedir. Polifarmasi uygulayan yaşlı bireylerde ilaç-besin ve ilaç-hastalık etkileşmeleri sıklıkla görülmektedir. Besinlerle ilaçların biyotransformasyonları ve etkinliklerinin değişebileceği gibi, ilaçlar da farklı besin öğelerinin biyotransformasyonları ve etkinliklerinin değiştirebilir. Diğer taraftan, var olan hastalık ile ilaç kullanımı sonucu hastalık durumunun kötüleşmesi gibi durumlar ortaya çıkabilir ya da ilaç kullanımı sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkış sıklığında artış gözlemlenebilir. Bu derleme kapsamında ilaç-besin ve ilaç-hastalık etkileşmeleri toksikolojik açıdan değerlendirilecektir.

*Anahtar kelimeler:* yaşlı, ilaç, etkileşme, gıda, hastalık

### Abstract

#### **Drug-food and drug-disease interactions in the elderly**

Around the globe, life expectancy is ascending and geriatric population is rapidly increasing. Frequency of several diseases is rising with age and this brings along polypharmacy. Drug-nutrient and drug-disease interactions are often seen in elderly who apply polypharmacy. While nutrients can change the biotransformation and efficacy of drugs, drugs can also alter the biotransformation and efficacy of nutrients. On the other hand, existing disease along with drugs can worsen the course of the disease or drug use can increase the possibility of disease emergence. This review will evaluate drug-nutrient and drug-disease interactions from a toxicological perspective.

*Keywords:* elder, drug, interaction, food, disease

### KAYNAKLAR

1. Clark GS, Siebens HC. Geriatric rehabilitation. In: De Lisa J (ed). *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 1531-60.
2. Türk Halk Sağlığı Kurumu. Yeterli ve Dengeli Beslenme. İnternet Adresi: [http://thsk.saglik.gov.tr/yeterli-ve-dengeli-beslenme/757-ya%C5%9F%C4%B1%C4%B1k-ta-beslenme.html#sthash.Dv\\_oYoTqY.dpuf](http://thsk.saglik.gov.tr/yeterli-ve-dengeli-beslenme/757-ya%C5%9F%C4%B1%C4%B1k-ta-beslenme.html#sthash.Dv_oYoTqY.dpuf). Erişim Tarihi: 16/02/2015.
3. Crome, P. What's different about older people. *Toxicology*, 192: 49-54 (2003).
4. Herrlinger C., Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, 15(6), 897-918 (2001).
5. Hanlon J.T., Shimp L.A., Semla T.P. Recent advances in geriatrics: Drug-related problems in the elderly. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(3), 360-5 (2000).
6. Terrell K.M., Heard K., Miller D.K. Prescribing to Older ED Patients. *American Journal of Emergency Medicine* 24(4), 468-78, (2006).
7. Delafuente, D.J. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, 48(2),133-43, (2003).
8. Ginsberg, G., Hattis, D., Russ, A., Sonawane, B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environmental Health Perspectives*, 113(9),1243-9, (2005).
9. Diaz, J.A. Fiber and riboflavin absorption. *Journal of American Diet Association*, 88(7),783,(1988).
10. López, M.A., Martos, F.C. Iron availability: An updated review. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 55(8), 597-606, (2004).
11. Johnson, B.F., Rodin, S.M, Hoch, K., Shekar ,V. The effect of dietary fiber on the bioavailability of digoxin in capsules. *Journal of Clinical Pharmacology*, 27(7),487-90(1987).
12. Lattimer, J.M., Haub, M.D. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. 2(12), 1266-89, (2010).
13. Breuer, H.W. Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in the prevention of type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Pharmacological Therapy*, 41(10):421-40, (2003).
14. Salvatore, T., Giugliano, D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of Acarbose. *Clinical Pharmacokinetics*, 30(2):94-106, 1996.
15. Hurrell, R.F., Juillerat, M.A., Reddy, M.B., Lynch, S.R., Dassenko, S.A., Cook, J.D. Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 56(3),573-8, (1992).
16. Jussila, J., Mattila, M.J., Takki, S. Drug absorption during lactose-induced intestinal symptoms in patients with selective lactose malabsorption. *Annales medicinae experimentalis et biologiae Fenniae*, 48(1),33-7, (1970).
17. Lieb, J. Lactose intolerance. *New England Journal of Medicine*, 302(3), 178, (1980).
18. Hathcock, J.N. Metabolic mechanisms of drug-nutrient interactions. *Federation Proceedings*, 44(1 Pt 1),124-9, 1985.
19. McElnay, J.C., Smith, G.D., Helling, D.K. A practical guide to interactions involving theophylline kinetics. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 16(7-8), 533-42, (1982).

20. Khor, S.P., Hsu, A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Current Clinical Pharmacology*, 2(3):234-43, (2007).
21. Moon, Y.J., Wang, X., Morris, M.E. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicology in Vitro*, 20(2),187-210, (2006).
22. Liu, J., Sridhar, J., Foroozesh, M. Cytochrome P450 family 1 inhibitors and structure-activity relationships. *Molecules*, 18(12), 14470-95, (2013).
23. Arayne, M.S., Sultana, N., Bibi, Z. Grape fruit juice-drug interactions. *Pakistanian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(4), 45-57 (2005).
24. Bailey, D.G., Malcolm, J., Arnold, O., Spence, J.D. Grapefruit juice-drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 46, 101-10, (1998).
25. Greenblatt, D.J., von Moltke, L.L., Harmatz, J.S., Chen, G., Weemhoff, J.L., Jen, C., Kelley, C.J., LeDuc, B.W., Zinny, M.A. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clinical Pharmacological Therapy* 74(2), 121-9, (2003).
26. Desmard, M., Hellmann, R., Plantefève, G., Mentec, H. [Severe overdose in vitamin K antagonist secondary to grapefruit juice absorption]. *Annales Françaises D'anesthésie et de Réanimation*, 28(10):897-9, (2009).
27. Ogawa, R., Echizen, H. Clinically significant drug interactions with antacids: an update. *Drugs*, 71(14),1839-64, (2011).
28. Jankovic, S.M., Dostic, M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opinion in Drug Metabolism and Toxicology*, 8(1),81-91, (2012).
29. Perucca, E. Pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 7(1),57-84, (1982).
30. Holló, A., Clemens, Z., Lakatos, P. Epilepsy and vitamin D. *International Journal of Neuroscience*, 124(6), 387-93, (2014).
31. Schmidt, L.E., Dalhoff, K. Food-drug interactions. *Drugs*, 62(10), 1481-502, (2002).
32. Pinto, J.T., Rivlin, R.S. Drugs that promote renal excretion of riboflavin. *Drug and Nutrient Interactions*, 5(3):143-51, (1987).
33. Evans, M.A. Effects of anticonvulsants and methotrexate on calcium disposition. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 315(1), 63-7, (1980).
34. Liamis, G., Milionis, H.J., Elisaf, M. A review of drug-induced hypocalcemia. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 27(6), 635-42, (2009).
35. Hodgkinson, E., Neville-Webbe, H.L., Coleman, R.E. Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clinical Oncology*. 18(9), 710-8, (2006).
36. Bays, H.E., Dujovne, C.A. Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Safety* 19(5),355-71, (1998).
37. Raskin, N.H., Fishman, R.A. Pyridoxine-deficiency neuropathy due to hydralazine. *New England Journal of Medicine*, 273(22), 1182-5, (1965).
38. Yakabowich, M. Prescribe with care. The role of laxatives in the treatment of constipation. *Journal of Gerontology Nurse*, 16(7), 4-11, (1990).
39. Ryan, M.P., Devane, J., Ryan, M.F., Counihan, T.B. Effects of diuretics on the renal handling of magnesium. *Drugs*. 28 Suppl 1, 167-81, (1984).



40. Shiga, A., Matsumoto, S., Ueda, H., Shiga, K., Nishina, Y., Watari, H., Horiike, K. A study of the interaction between chlorpromazine and riboflavin binding protein. *Journal of Dermatology*, 10(5), 461-7, (1983).
41. Roe, D.A. Drug and nutrient interactions in the elderly diabetic. *Drug and Nutrient Interactions*, 5(4), 195-203, (1988).
42. Young, R.C., Blass, J.P. Iatrogenic nutritional deficiencies. *Annuals Reviews of Nutrition*, 2, 201-27 (1982).
43. Self, T.H., Chrisman, C.R., Baciewicz, A.M., Bronze, M.S. Isoniazid drug and food interactions. *American Journal of Medical Sciences*, 317(5), 304-11, (1999)
44. Favaro, R.M., Silva, H.C., Vannucchi, H. Bioavailability of vitamin A in the rat following ingestion of neomycin sulfate or aluminium hydroxide. *International Journal of Vitamin and Nutritional Research*, 64(2), 98-103, (1994).
45. Glueck, C.J., Tsang, R.C., Fallat, R.W., Scheel, D. Plasma vitamin A and E levels in children with familial type II hyperlipoproteinemia during therapy with diet and cholestyramine resin. *Pediatrics*. 54(1), 51-5, (1974).
46. University of Maryland Medical Center. Vitamin C (Ascorbic Acid). İnternet Adresi: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-c-ascorbic-acid>. Erişim Tarihi: 16/02/2015.
47. Meier, C., Kraenzlin, M.E. Antiepileptics and bone health. *Therapeutical Advances in Musculoskeletal Diseases*, 3(5), 235-43, (2011).
48. Vidailhet, M., Mallet, E., Bocquet, A., Bresson, J.L., Briend, A., Chouraqui, J.P., Darmaun, D., Dupont, C., Frelut, M.L., Ghisolfi, J., Girardet, J.P., Goulet, O., Hankard, R., Rieu, D., Simeoni, U., Turck, D. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives of Pediatrics*, 19(3), 316-28, (2012).
49. Venuturupalli, S.R., Sacks, W. Review of new guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, 11(4), 357-64, (2013).
50. University of Maryland Medical Center. Drugs that Deplete: Vitamin B9 (Folic Acid). İnternet Adresi: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-depletion-links/drugs-that-deplete-vitamin-b9-folic-acid>. Erişim Tarihi: 16/02/2015.
51. University of Maryland Medical Center. Drugs that Deplete: Vitamin K. İnternet Adresi: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-depletion-links/drugs-that-deplete-vitamin-k>. Erişim Tarihi: 16/02/2015.
52. Rondot, P., de Recondo, J., Coignet, A., Ziegler, M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Advances in Neurology*, 40:259-69, (1984).
53. de Smet, Y., Ruberg, M., Serdaru, M., Dubois, B., Lhermitte, F., Agid, Y. Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 45(12), 1161-4, (1982).
54. Davies, D.L., Wilson, G.M. Diuretics: mechanism of action and clinical application. *Drugs*, 9(3), 178-226, (1975).
55. Ito, H., Abe, M., Mifune, M., Oshikiri, K., Antoku, S., Takeuchi, Y., Togane, M. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 6(11), e27817, (2011).

56. Sica, D.A., Carter, B., Cushman, W., Hamm, L. Thiazide and loop diuretics. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 13(9), 639-43, (2011).
57. Wolfs, R.C., Grobbee, D.E., Hofman, A., de Jong, P.T. Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: the Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38(12):2683-7, (1997).
58. Razeghinejad, M.R., Pro, M.J., Katz, L.J. Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye (Lond)*. 25(8), 971-80, (2011).
59. Pavlicević, I., Glavaski, M., Rumboldt, M., Rumboldt, Z. Prohypertensive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs are mostly due to vasoconstriction. *Collegium antropologicum*. 35(3), 817-22, 2011.
60. Kalafutova, S., Juraskova, B., Vlcek, J. The Impact of Combinations of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Hypertensive Agents on Blood Pressure. *Advances of Clinical and Experimental Medicine*, 23(6), 993-1000, (2014).
61. Spencer, A.P. Digoxin in heart failure. *Critical Care Nurse Clinics of North America*, 15(4), 447-52, (2003).
62. Barrese, V., Tagliatalata, M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Frontiers in Physiology*, 4, 323, (2013).
63. Di Franco, A., Sarullo, F.M., Salerno, Y., Figliozzi, S., Parrinello, R., Di Pasquale, P., Lanza, G.A. Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: from clinical trials to clinical practice. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 14(2), 101-10, (2014).
64. Coupland, N., Wilson, S., Nutt, D. Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems. *Journal of Psychopharmacology*, 11(1):83-92, (1997).
65. House, A.A., Silva Oliveira, S., Ronco, C. Anti-inflammatory drugs and the kidney. *International Journal of Artificial Organs*, 30(12),1042-6, (2007).
66. Narsinghani, T., Sharma, R. Lead optimization on conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: an approach to reduce gastrointestinal toxicity. *Chemical and Biological Drug Design*, 84(1), 1-23, (2014).
67. Minor, D.S., Meyer, A.M., Long, R.C., Butler, K.R. Jr.  $\beta$ -Blockers and chronic obstructive pulmonary disease: inappropriate avoidance? *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 15(12), 925-30, (2013).
68. Chapple, C. Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Current Opinions in Urology*, 20(1), 43-8, (2010).
69. Paravastu, S.C., Mendonca, D.A., da Silva, A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38(1), 66-70, (2009).
70. Patten, S.B., Barbui, C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(4), 207-15, 2004.
71. Kotlyar, M., Dysken, M., Adson, D.E. Update on drug-induced depression in the elderly. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 3(4), 288-300, (2005).
72. Keller, S., Frishman, W.H. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiology Reviews*, 11(2), 73-93, (2003).

73. Louis, W.J., Mander, A.G., Dawson, M., O'-Callaghan, C., Conway, E.L. Use of computerized neuropsychological tests (CANTAB) to assess cognitive effects of antihypertensive drugs in the elderly. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *Journal of Hypertension*, 17(12 Pt 2), 1813-9, (1999).
74. Germain, L., Chouinard, G. Treatment of recurrent unipolar major depression with captopril. *Biological Psychiatry*, 23(6), 637-41, (1988).
75. Quetsch, R.M., Achor, R.W., Litin, E.M., Faucett, R.L. Depressive reactions in hypertensive patients; a comparison of those treated with Rauwolfia and those receiving no specific antihypertensive treatment. *Circulation*, 19(3), 366-75, (1959).
76. Lemieux, G., Davignon, A., Genest, J. Depressive states during Rauwolfia therapy for arterial hypertension; a report of 30 cases. *Canadian Medical Association Journal*, 74(7), 522-6, (1956).
77. Patten, S.B., Love, E.J. Can drugs cause depression? A review of the evidence. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 18(3), 92-102, (1993).
78. Stanton, A.V. Calcium channel blockers. The jury is still out on whether they cause heart attacks and suicide. *British Medical Journal (BMJ)*, 316(7143), 1471-3, (1998).
79. Micheli, F., Pardal, M.F., Gatto, M., Torres, M., Paradiso, G., Parera, I.C., Giannaula, R. Flunarizine- and cinnarizine induced extrapyramidal reactions. *Neurology*, 37(5), 881-884, (1987).
80. Chouza, C., Scaramelli, A., Caamaño, J.L., De Medina, O., Aljanati, R., Romero, S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet*, 1(8493), 1303-1304, (1986).
81. Grubb, B.P. Digitalis delirium in an elderly woman. *Postgraduate Medicine*, 81(8), 329-30, (1987).
82. Song, Y.H., Terao, T., Shiraishi, Y., Nakamura, J. Digitalis intoxication misdiagnosed as depression-- revisited. *Psychosomatics*, 42(4), 369-70, (2001).
83. Dubnow, M.H., Burchell, H.B. A comparison of digitalis intoxication in two separate periods. *Annals of Internal Medicine*, 62, 56-65, (1965).
84. Wolfe, R.M. Antidepressant withdrawal reactions. *American Family Physician*, 56(2), 455-62, (1997).
85. Web Medical Doctor (Web MD). Pamelor (NORTRIPTYLINE HCl). İnternet Adresi: <http://www.Webmd.Com/Drugs/2/Drug-1820/Pamelor-Oral/Details>. Erişim Tarihi: 16/02/2015.
86. Fiske, A., Wetherell, J.L., Gatz, M. Depression in older adults. *Annuals of Reviews of Clinical Psychology*, 5, 363-89, (2009).
87. Vega, P., Sweetland, A., Acha, J., Castillo, H., Guerra, D., Smith Fawzi, MC. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(6), 749-59, (2004).
88. Bal'tseva, L.B., Mel'nik, G.V., Man'ko, V.P. [The elimination of chemotherapy side effects in pulmonary tuberculosis patients]. *Vrachebnoe Delo*, 4, 71-3, (1990).
89. Johnson, D.A. Drug-induced psychiatric disorders. *Drugs*, 22(1), 57-69, (1981).
90. Peloquin, C.A., Berning, S.E. Advice on treatment of drug-resistant tuberculosis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(6), 700-1, (1997).
91. Metcalf, B.W. Inhibitors of GABA metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 28(11), 1705-12, (1979).

92. Sharma, G.S., Gupta, P.K., Jain, N.K., Shanker, A., Nanawati, V. Toxic psychosis to isoniazid and ethionamide in a patient with pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 60(3),171-2, (1979).
93. Lansdown, F.S., Beran, M., Litwak, T. Psychotoxic reaction during ethionamide therapy. *American Reviews in Respiratory Disease*, 95(6), 1053-5, (1967).
94. Pickles, R.W., Spelman, D.W. Suspected ethambutol-induced mania. *Medical Journal of Australia* 164(7), 445-6, (1996).
95. Patel, A.M., McKeon, J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Safety*, 12(1), 1-25, (1995).
96. Feinberg, S.S. Fluoroquinolone-induced depression. *American Journal of Psychiatry*, 152(6), 954-5, (1995).
97. Jay, G.T., Fitzgerald, J.M. Ciprofloxacin-induced delirium. *Annals of Pharmacotherapy* 31(2):252, (1997).
98. Zaudig, M., von Bose, M., Weber, M.M., Bremer, D., Zieglgänsberger, W. Psychotoxic effects of ofloxacin. *Pharmacopsychiatry*, 22(1), 11-5, (1989).
99. Sirota, R.A., Kimmel, P.L., Trichtinger, M.D., Diamond, B.F., Stein, H.D., Yudis, M. Metoclopramide-induced parkinsonism in hemodialysis patients. Report of two cases. *Archives of Internal Medicine*, 146(10), 2070-2071, (1986).
100. Grimes, J.D., Hassan, M.N., Krelina, M. Long-term followup of tardive dyskinesia due to metoclopramide. *Lancet*, 2(8297), 563, (1982).
101. Meyer, J.S. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiology Reviews*, 65(4), 946-1020, (1985).
102. De Kloet, E.R., Sutanto, W., Rots, N., van Haarst, A., van den Berg, D., Oitzl, M. Plasticity and function of brain corticosteroid receptors during aging. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 125(Suppl 1), 65-72, (1991).
103. Pavlides, C., Watanabe, Y., McEwen, B.S. Effects of glucocorticoids on hippocampal longterm potentiation. *Hippocampus* 3(2), 183-92, (1993).
104. Cerullo, M.A. Expect psychiatric side effects from corticosteroid use in the elderly. *Geriatrics* 63(1), 15-8, (2008).
105. Brody S. Psychiatric observations in patients treated with cortisone and ACTH. *Psychosomatic Medicine*, 14(2), 94-103, (1952).
106. Lewis, D.A., Smith, R.A. Steroid induced psychiatric symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 5(4), 319-32, (1983).
107. McEwen, B.S., de Leon, M.J., Lupien, S.J., Meaney, M.J. Corticosteroids, the aging brain and cognition. *Trends in Endocrinology Metabolism* 10(3), 92-6, (1999).
108. Mitchell AJ, Dening TR. Depression-related cognitive impairment: possibilities for its pharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*, 36(3-4), 79-87, (1996).
109. Jamora, D., Lim, S.H., Pan, A., Tan, L., Tan, E.K. Valproate induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Movement Disorders*, 22(1),130-3, (2007).
110. Zadikoff, C, Munhoz, R.P., Asante, A.N., Politzer, N., Wennberg, R., Carlen, P., Lang, A. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(2):147-51.
111. Morgan, J.C., Kapil, D.S. Drug-induced tremors. *Lancet Neurology*, 4(12), 866-76, (2005).

112. Henry, C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: Sex differences. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27:104–7, (2002).
113. Vestergaard, P., Poulstrup, I., Shou, M. Prospective studies on a lithium cohort 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complains. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78:434–41, (1988).
114. Carroll, J.A., Jefferson, J.W., Greist, J.H. Treating tremor induced by lithium. *Hospital Community Psychiatry* 38, 1280–8 (1987).
115. Xydakis, A.M., Jones, P.H. Toxicity of antilipidemic agents: facts and fictions. *Current Atherosclerosis Reports* 5(5), 403-10, (2003).
116. Gupta, A., Guyomard, V., Zaman, M.J., Rehman, H.U., Myint, P.K. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol lowering drugs. *Advances in Therapy* 27(6), 348-64, (2010).
117. Chen, Z., Peto, R., Collins, R., MacMahon, S., Lu, J., Li, W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *British Medical Journal*, 303(6797), 276-82, (1991).
118. Haag, M. Essential fatty acids and the brain. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48(3), 195-203, (2003).
119. Manfredi, G., Beal, M.F. The role of mitochondria in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Brain Pathology*, 10(3), 462-72, (2000).
120. Murphy, J.M., Monson, R.R., Olivier, D.C., Sobol, A.M., Pratt, L.A., Leighton, A.H. Mortality risk and psychiatric disorders. Results of a general physician survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 24(3), 134-42, 1989.
121. Brown, S.L., Salive, M.E., Harris, T.B., Simonsick, E.M., Guralnik, J.M., Kohout, F.J. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *British Medical Journal* 308(6940), 1328-32, (1994).
122. Rothermich, N.O. An extended study of indomethacin. II. Clinical therapy. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 195(13), 1102-6, (1966).
123. Thompson, M., Percy, J.S. Further experience with indomethacin in the treatment of rheumatic disorders. *British Medical Journal*, 1(5479), 80-3, (1966).
124. Carney, M.W. Paranoid psychosis with indomethacin. *British Medical Journal*, 2(6093), 994-5, (1977).
125. Gotz, V. Paranoid psychosis with indomethacin. *British Medical Journal*, 1(6104), 49, (1978).
126. Browning, C.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and severe psychiatric side effects. *International Journal of Psychiatry Medicine* 26(1), 25-34, (1996).
127. Jiang, H.K., Chang, D.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clinical Rheumatology*, 18(4), 339-45, (1999).
128. Sax, M.J. Clinically important adverse effects and drug interactions with H<sub>2</sub>-receptor antagonists: an update. *Pharmacotherapy*, 7(6Pt 2), 110S-115S, (1987).
129. Totte, J., Scharpe, S., Verkerk, R., Neels, H., Vanhaeverbeek, M., Smits, S., Rousseau, J.J. Neurological dysfunction associated with abnormal levels of cimetidine metabolite. *Lancet*, 1(8228), 1047, (1981).
130. Russell, W.L., Lopez, L.M. Cimetidine-induced mental status changes: case report and literature review. *American Journal of Hospital Pharmacy* 37(12), 1667-71, (1980).

131. Billings, R.F., Tang, S.W., Rakoff, V.M. Depression associated with cimetidine. *Canadian Journal of Psychiatry*, 26(4), 260-1, (1981).
132. Billings, R.F., Stein, M.B. Depression associated with ranitidine. *American Journal of Psychiatry* 143(7), 915-6, (1986).
133. Robins, A.H., Lucke, W., McFadyen, M.L., Wright, J.P. Effect of the H2-receptor antagonist ranitidine on depression and anxiety in duodenal ulcer patients. *Postgraduate Medical Journal*, 60(703), 353-5, (1984).
134. Seeman, P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47(1), 27-38, (2002).
135. Tarsy, D., Baldessarini, R.J., Tarazi, F.I. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*, 16(1), 23-45, (2002).