

Beslenme ve İlaç Etkileşmeleri

Münevver Atik* | Dr. Ayşe Uzel**

Giriş

Kimyasal maddeler, canlı organizmaların yalnız yapısının esasını ve enerji gereksinmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda fonksiyonel çalışmalarını da düzenler. Etkili kimyasal ajanlarla canlı sistemler arasındaki etkileşmeler, hayat olayının anlaşılmasına yardım eder. Ayrıca bir çok hastalıkların tedavisi, korunması ve tamsında etkili yöntemler sağlar. Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşikler ilaçlardır.

Bir çok ilaç, inaktif kimyasal maddelerden veya besinlerden, görevleri ve yapı özellikleri bakımından ayrılırlar. Digitoksin, reserpin, morfin, LSD ve penisilin, görevleri ve yapı bakımından özelliği olan maddelere bir kaç örnek teşkil ederler. Bu ilaçların birkaç miligramı normal veya patolojik fizyolojiyi değiştirebilir veya penisilin örneğinde olduğu gibi vücudu, işgal eden mikroorganizmalardan arındırabilir.

İlacın tedavide önemi büyüktür. Bununla birlikte herhangi bir ilacın kullanılması beraberinde belirli bir tehlikeyi de taşır. Tedavide bir ilacın tehlikesini, o ilacın etkinliğine ve ilaca olan gereksinmeye karşı tartmak gereklidir. İlaçların etki tarzları, yan etkileri, toksisiteleri ve metabolizmalarının bilinmesi, tedavide olduğu kadar, hastalıklardan korunma ve tanıda da önemlidir. Klinik tıpta son yıllarda bir ilacın diğer biri üzerinde etkilerini incelemek yaygın bir konu olmasına karşın, ilacın beslenme ve beslenmenin ilaç üzerinde etkileri konusuna daha az yer verilmiştir. Bu yazıda bu konuda yapılan araştırma ve yayınlar özetlenecektir.

İlaç ve besin öğeleri arasındaki ilişkileri farmasötik ajanların beslenme üzerine ve besin öğelerinin ilaç üzerine etkileri olmak üzere iki yönlü olarak araştırmak gereklidir.

* Beslenme ve Gıda Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi.

** Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetik Bölümü Öğretim Üyesi.

İlaçların Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri

Adrenal kortikal steroidler: Bu konu iki yönlü olarak incelenebilir:1) Lipid sentezi, 2) Lipid yıkımı üzerine etkileri:

1. Lipid sentezi, üzerine etkileri: Çeşitli araştırmacılar adrenal steroidlerin, yağ teşekkülünü engellediğini gözlemişlerdir. Böbrek üstü bezi çıkarılmış diyabetik hayvanlara Cortisol (Hydrocortisone) verildiği zaman, yağ asidi sentezinin azaldığı görülmüştür. Karaciğerde yağ asidi sentezinin Cortisol ile engellenmesi 2-6 saat içinde olmaktadır. Bu olayın piruvattan glukoz oluşumunun artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.¹

2. Lipid yıkımı üzerine etkileri: Lipid mobilizasyonunun hormonal ayarlanması, yağ dokusunda trigliserid hidrolizinin oranı kontrol edilerek gösterilmiştir. Kuvvetli lipolitik ajanlar olan katekolaminler (Adrenalin, noradrenalin), lipolisi arttırmaları. Böbrek üstü bezi çıkarılmış farelerde büyüme hormonu ve glukokortikoid tedavisi, yağ dokusundan serbest kalan yağ asitlerinde önemli derecede artmaya sebep olur. Büyüme hormonunun, in vitro olarak, yağ dokusuna veya yağ hücrelerine ilâvesi, yağ asitlerini 2-3 saat sonra hareketlendirmiş, bu etki glukokortikoidlerle kuvvetlenmiştir. Büyüme hormonu ve dexamethason, yağ hücrelerinin, epinephrin ve ofilline'in lipolitik faaliyetlerine duyarlılığını artırır. Bu etkinin sebebi, cyclic-AMP nin birikmesinin artmış olmasıdır.

Kortikosteroidler, yağ dokusundaki sınırlı etkilerine oranla karaciğerde önemli lipolitik etki gösterirler. İnsanlarda, intravenöz yolla Cortisol verildiğinde, önce kandaki serbest yağ asitlerinde % 30 azalma görülür. Bu azalma, 90 dakikada son bulur. Sonra serbest yağ asitleri artar. 3 saat sonra, kontrol değerlerine oranla % 35 daha yüksektir. Diğer çalışmalarda, uzatılmış steroid tedavisinin, plazma lipidlerinin yükselmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Cushing sendromlu veya steroidlerle tedavi edilen insanlarda, kortikosteroid düzeyleri arttığı zaman, yağ dağılımında göze çarpan değişimler olur. Yüzde, supraklavikular bölgelerde ve gövdede en alt servikal vertebra üzerinde yağ birikimine sebep olur.

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptiflerin serum lipid düzeylerine etkileri araştırıldığında kontraseptiv kullananlarda serum trigliserid ve kolesterolun yüksek olduğu saptanmıştır.

Biguanidler: Yağ sentezini engelleyerek kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürürler.

Nicotin: Kanda serbest yağ asitlerini yükseltici etkisi vardır.

Neomycin: Devamlı bir şekilde oral yolla verilmesiyle malabsorpsiyon sendromu oluşabilir. Yağ emilimini engellediği gösterilmiştir.

İlaçların Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Birçok ilacın, karbonhidrat sindirimi ve emilimi üzerine etkiye sahip oldukları ispatlanmıştır. Genellikle kullanılan bazı ilaçların listesi Tablo I de verilmiştir.¹

TABLO I
İlaçlar ve Karbonhidrat Emilimi

İlaç	Biyolojik etki	Karbonhidrat sindirim-emilimi üzerine etkisi	Etki mekanizması
Sakkaridler	Diyetle alınan karbonhidrat	Disakkaritleri artırır	Sucrase'in dayanıklılığını artırması
Neomycine	Antibiyotik	Lactase azalır % 75	Barsak mükozasının bozulması
Colchicine	Hücre mitozisini engellemek	Bütün sakkaridler, bilhassa lactase azalır (% 85)	Disakkaridleri absorbe eden barsak hücrelerinin bozulması
Atropin	Antikolinergik	Monosakkarid emilimi artar	Karbonhidratlarla mükoza arasındaki temas süresini arttırmak
Epinephrine, Norepinephrine	Adrenerjik ajanlar	Glukoz emilimi artar (% 60)	Cyclic-AMP yi aktive etmek
Digitoxin	Kalp glikozidi	Glukoz emilimi azalır (% 50)	Glukoz taşınmasında yavaş
Cortisone	Adrenal Steroid	Sucrase neonate artar	Barsak yüzeyinin ön gelişimini artırır
Phenformin	Biguanide tipinde antidiyabetik ajan	Glukoz emilimi azalır	Dozun durumuna göre enerji kaynakları için yavaş
Ethacrynic asid	Diüretik ajan	Glukoz emilimi azalır	Glukoz-Na taşıyıcı kompleksinin teşekkülü ile karışması

İlaçlar, kimyasal yapılarına göre karbonhidrat emilimine birbirinden farklı olarak etki ederler.

Neomycin: Devamlı olarak ağız yoluyla verilirse jejunal mukoza değişiklikleri, glukoz, D-xylose malabsorpsiyonu husule gelebilir.² Bunun barsak mukozası üzerine bozucu etkisi geçicidir. Barsak, bozulmaya karşı ilâç verilmesinden haftalar sonra dahi dayanıklılık gösterir.

Colchicine: Genellikle çok kullanılan bir ilaç olan colchicin'in birçok besin öğesinin emilimini bozduğu bilinmektedir. Fakat colchicine tedavisi esnasında, hastalarda kilo kaybı ve malnutrisyon belirtilerinin görülmesi enderdir.

Atropin: İnsanlarda, xylose emilimini arttırdığı görülmüştür. Bu durum, ilacın alınımının beslenme yönünden yararlı olduğunu göstermiştir.

Digitoxin, Phenformin, Ethacrynic Asid: Kronik hastalıkların uzun süreli tedavisi için sık sık kullanılan bu ilâçlar disakaritlerin malabsorpsiyonuna sebep olurlar. Genellikle, karbonhidrat sindirimi ve emiliminin, pankreatik ve barsak aşamalarında barsağın aşırı derecede yeteneği nedeniyle, ilaç tedavisi, malabsorpsiyona sebep olmaz. Bununla beraber, çocuklarda veya belirli besinleri almak zorunda olanlarda diyetle karbonhidrat çok olduğu zaman, karbonhidrat emiliminin bozulması, diyetle dikkatli olmayı gerektirir. Bu nedenle, ilâçların bir biri üzerine etkilerini ve beslenme durumunu incelemek faydalıdır. Tablo I de gösterilen ilâçların besin öğeleri üzerine etkileri, bilhassa zayıf beslenme durumunda ortaya çıkabilir.¹

İnsülin: İnsülinin komplikasyonlarından biri hipoglisemidir. İnsülin hipoglisemisinin belirtileri, sinirlilik, terleme, titreme ve uyku halidir. Daha ileri vak'alarda şuur kaybı, kas seğirmeleri ve artmış sempatik aktivite görülür. Hipogliseminin, istenmeyen bir çok sonuçları vardır. Davranış bozukluklarına sebep olabilir. Epileptik nöbetleri sıklaştırabilir, kronik hastalıklarında tehlikeli olabilir. Deneysel hipoglisemi, hayvanlarda beyin dokusu zedelenmesi yapabilir.²

Sülfonilüre Bileşikleri (Tolbutamide, Asetohexamide, Chlorpomide): Hipoglisemik etkiye sahiptirler. Bu etki diyabetli hastaların bu ilaçlarla tedavilerinde ortaya çıkan istenmeyen bir etkidir.

Biguanidler: Periferik glukoz alınımını arttırarak ve hepatik karbonhidrat metabolizması üzerine etki ederek, periferde glukoz kullanımını arttırırlar, endojen, ve eksojen insülinin etkisini çoğaltmak suretiyle kan şekerini düşürürler.³

Adrenal Kortikal Steroidler: Cortisone alınımı, karaciğerin glikojen miktarını, diyabetik sıçanda glikozüriyi arttırır.² Adrenal kortikal hormonlar, hayvansal dokuda çeşitli faaliyetler görürler. En önemlilerinden biri karbonhidrat metabolizması üzerine etkileridir. Hormonlar, yapısal özel-

liklerine göre glukoz ve glikojen metabolizması üzerine az veya çok etki gösterirler. Steroid molekülü 17 Alfa ve 11 Beta pozisyonunda hidroksil grubu ihtiva ediyorsa karbonhidratlar üzerine maximum etkiye sahiptir. Böbrek üstü bezi çıkarılmış farelerde kanda glukoz, karaciğerde glikojen ve idrarda azot miktarı azalmıştır. Bu durum, adrenal kortikal özü verilmesiyle normale dönmüştür. Adrenal steroidler, normal hayvanlarda kan şekeri, karaciğer glikojeni ve azot atılımını artırır. Karbonhidrat depolarının ve azot atılımının ve azot alınımının artışı da protein yıkımının uyarıldığını, böylece serbest kalan aminoasitlerin glukoz sentezi için karbon sağladığını gösterir. İnsanlarda, kortikosteroidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi Addisonlu hastalarda, Cortisol ve Cortison, intravenöz olarak verildiğinde, hipoglisemik belirtilerin hızla azalması şeklinde gözlenmiştir.

Adrenal kortikoid eksikliğinde, glukoz kullanımının arttığına dair deliller vardır. Kortikosteroidlerin, glikojen sentezini uyarmaları ve glukoneogenesis üzerine sınırlı bir etki göstermelerine karşın glukozun kullanımı üzerindeki rolleri açıkça bilinmemektedir.

Kronik bir rahatsızlığı olan kimselere uzun süre adrenal kortikal hormonlar verilmesi ender olarak diabetes mellitusun gelişmesine sebep olur. Bu hastalarda glikokortikoid tedavisi esnasında diabet görülmesi, bir genetik faktöre bağlı olabilir.

Oral Kontraseptifler: Yapılan araştırmalarda, oral kontraseptif kullanan kadınlarda, glukoz tolerans testinden sonra kandaki piruvat düzeyi anormal olarak yükselmiştir.²

İlâçların Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

Alkol: Uzun süre proteinden fakir ve o nisbette fazla alkol alan kronik alkoliklerde protein yetersizliği belirtileri görülür. Bu belirtiler, yağlı karaciğer, hipoalbuminemi, ödem, normositik anemidir. Alkolün L-methioninin ince barsaklardan alınımına etkisinin öğrenilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda % 2 lik alkolün önemli derecede (% 55 nisbetinde) amino asid emilimine engel olduğu görülmüştür. Daha önce fareler üzerinde yapılan çalışmalarda alkol % 25 lik solüsyonlar halinde, ağız yoluyla, en yüksek dozda (250 mg/100 gr vücut ağırlığı) verildiğinde, ince barsaktaki L-fenilalanin'in emilimini % 50 nisbetinde engellediği görülmüştür. Sonuç olarak denilebilir ki; ince barsaklarda alkolün aminoasitlerin emilimini güçleştirmesi, kişilerde protein yetersizliğine sebep olmaktadır.⁴

Adrenal Steroid Hormonlar: Deneysel hayvanlarda, protein metabolizması üzerine kortikosteroid etkisi incelenmiş, yemek verilmeyen farelerde, böbreküstü bezinin çıkarılması ile, azot atılımının, kan glukozunun ve

karaciğer glikojeninin azaldığı görülmüştür. Kortikosteroidlerle tedavi ile idrar azotu, önceki düzeye çıkmış ve karbonhidrat metabolizmasının anormallikleri de düzelmiştir. Bu gözlemler, kortikosteroid hormonların, protein metabolizmasına önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bir çok araştırmacı kortikal steroidlerin protein katabolizmasını yükselttiğini ve protein sentezini engellediğini açıklamışlardır.

Adrenal steroidler, deneysel hayvanların büyümesini yavaşlatır, yaraların iyileşmesini engeller, lenf dokusunda karışıklığa sebep olur, kemik büyümesini bozar, deri ve deri altı dokusunda atrofi yapar.

Kortikosteroidlerin kas proteini üzerine etkileri araştırılmış, cortisol veya cortisone verilmesiyle kasta serbest amino asit düzeyinin arttığı, amino asit toplama yeteneğinin azaldığı görülmüştür. Serbest amino asitlerin birikmesinin sebebi, protein sentezinin engellenmesi veya protein yıkımıdır. Adrenal kortikol hormonların karaciğer proteini üzerine etkileri, kasdaki etkilerden farklı olarak, karaciğerin aminoasit tutma yeteneğinin artması şeklindedir. Albert Eisenstein tarafından hazırlanan bir raporda bu konuda yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Farelere cortisol verilmesiyle, bir kaç saat içinde alfa-aminoisobutyric asidin (IB) karaciğerden alınımının arttığı ispatlanmıştır. Adrenal steroid tedavisi sonunda karaciğerde protein depolanmasına diyetle sağlanan enerji miktarı etki eder. Diyetin kalori miktarı yüksek olduğu zaman, protein sentezi de artar. Bu bulgular göstermiştir ki; karaciğerin aminoasitleri kullanma yeteneği sabit ve yeterli kalori tüketimine bağlıdır. Steroid verilmesinden sonra karaciğer proteini sentezinin artması, dokudaki RNA miktarının artması ile birlikte olur.

Glukokortikoidlerin, karaciğer enzimlerinin sentezi üzerine etkileri incelenmiştir. Bunların tryptophan pyrollase (T.P), tyrosine transaminaz, glutamic-alanin transaminaz (G.A.T.), pyruvate karboxylase (PC), phosphoenol pyruvate karboxykinase (PEPCK) glukoz-6- phosphatase ve fructose-1,6-di-phosphatase enzimlerinin aktivitelerini arttırdığı gözlenmiştir.

İnsanlarda, glukokortikoidlerin protein metabolizması üzerindeki katabolik ve antianabolik etkileri, Cushing sendromunun klinik belirtileri ile görülür. Protein kaybı, kemik matriksinin azalmasına yol açar ve bu durum osteoporoz ile sonuçlanır. Deri atrofisi ve damar yırtılması sonucu, ekimoz ve deri altı çizgileri oluşur. Endojen ve eksojen kortikoid hormonların kronik olarak aşırılığı, çocuklarda büyümeyi engeller. Cushing sendromunun görülmesi, protein yıkımının klinik belirtisi olmasına karşın diyet, vücut kğ.1 başına 1 gr. protein sağlarsa azot dengesi normale döner.⁵

Antibiotikler: Bazı tetracyclin grubu antibiotiklerin yüksek dozlarda verilmesi ile negatif bir azot dengesi ve antianabolik bir etki görülmüştür. Bu antibiotikler protein sentezine etki ederek amino asitlerin kullanılmasını azaltırlar. Sonuçta böbrekle atılan amino asid metabolitleri çoğalır. Kloromfenikol, insanda protein sentezini engeller. Bu olay insan kemik iliği hücreleri kültüründe gösterilmiştir.²

Oral Kontraseptifler: Son yıllarda yayınlanan raporlarda, oral kontraseptiflerin triptofan metabolizması üzerine etkileri incelenmiştir. Bu tip ilaçları kullanan kadınlarda, böbrekteki triptofan metabolit düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu metabolitlerin idrarla atılışının, vitamin B₆ yetersizliği ile arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, oral kontraseptif kullanan kadınlara yüksek dozda vitamin B₆ (günde 100 mg) verilmesi ile anormal triptofan metabolizmasının düzeldiğini göstermiştir.⁵

Östrojen-progesteron tip oral kontraseptif kullanan ve vitamin B₆ yetersizliği olan kadınlarda üç ara metabolitin (xanthuric asid, 3-hydroxy kynurenine ve kynurenine) fazla atılımı, triptofan metabolizmasının anormal oluşunu göstermektedir. Çünkü triptofan metabolizmasının bazı enzimlerinde koenzim olarak pyridoksal fosfat gereklidir.⁶ Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada 0.05 mg. östrojen ihtiva eden Östrojen-progesteron karışımı veya Megesterol asetat'ın triptofan metabolizması üzerine etkisi, ağız yolu ile 3 gr. triptofan verilmesinden sonra, idrardaki triptofan metabolitleri gözlenerek araştırılmıştır. Bu çalışma, 10 kadın üzerinde, oral kontraseptifler verilmeden önce ve verildikten 21 gün ve 3 ay sonra yapılmıştır. Kombine edilmiş tipte kontraseptif verildiğinde, 21 gün sonra xanthuric asid atımı artmış, 3 ay sonra idrarda kynurenine, 3-hydroxykynurenine ve 3-hydroxanthranilic asid değerlerinin bir hayli yüksek olduğu görülmüştür. Bu anormallik 1 ay süre ile günde 20 mg pyridoxine hydrochloride tedavisiyle önlenmiştir. Progesteron (megesterol acetate) triptofan metabolizması üzerine önemli bir etki göstermemiştir.⁷

İlaçların Madensel Maddeler Üzerine Etkileri

İnorganik demirin barsaktan alınımına, bazı bileşiklerin önemli derecede etki ettiği bilinmektedir. Fitatların ve fosfatların inorganik demirin emiliminin azalmasına sebep oldukları ispatlanmıştır. Buna karşın bazı aminoasitler, şekerler, sitrat ve askorbat, demir taşınmasını arttırlar. Son çalışmalar, bazı antibiotiklerin de demir emiliminin ve taşınmasının azalmasına sebep olduklarını göstermiştir.

Antibiotikler: Deneysel koşullar altında, izole edilen barsakta, radyoaktif demirin mukozadan alınımı ve geçişi incelenmiştir. Radyoaktif demirin emilimi ve geçişinin, hayvanlarda 400 mg/kg dozda Tetracycline ve 5 ml/kg dozda Cycloheximid verildiğinde, kontrollara oranla önemli derecede azaldığı görülmüştür.

Engelleyici etkiler yalnız büyük dozlarda görülür. Bu konuda yapılan başka araştırmalarda inorganik demirin, farklı 4 tetracyclin preparatının emilimi üzerine etkileri incelenmiştir. Tetracyclin preparatlarıyla inorganik demirin birlikte verilmesiyle, tetracyclin, oxytetracylin, met-hacyclin veya doxycyclin'in kandaki düzeyleri düşmüş, bu düşme tetracyclin için % 50 doxycycline için % 90 olmuştur. Bu çalışmalar, demirin tetracyclin'in emilimine karışabildiğini göstermiştir.

Cholestyramine: Cholestyramine, styrene divinyl benzen iskeletine bağlanmış, quarterner amonyum gruplarından oluşmuş, anyon değiştirici reçinedir. Cholestyramine'in, safra asitleri, thiazidler, warfarin, acetyl salicilik acid, phenyl butazone gibi çeşitli anyonik bileşikler, kinnidin gibi katyonik ilaçlar ve thyroxine digitalis glycosidleri gibi nötral bileşiklere bağlandığı bilinmektedir. Son olarak yapılan bir inceleme, uzun süre cholestyramine ile tedavi edilmiş erythropeitic protoporphyria'lı bir hastada demir eksikliği anemisinin geliştiğini ortaya koymuştur. Bunun nedeni anlaşılammıştır. Teorik olarak, cholestyramine'in lümen içinde demire bağlanması ve onun emilimini önlemesi mümkündür.

Bu çalışmalar, çeşitli hastalara uzun süreli cholestyramine verilmesinin, demir eksikliği anemisinin gelişmesi ile sonuçlandığı sorusunun önemini arttırmıştır. Bu nedenle ilaçla demir emiliminde hafif bir azalma, normal kişilere oranla daha önemli olan, üremi, hypermenorrhea ve gastrik achlorhydria gibi sorunları olan hastalara daha fazla dikkat gösterilmesi gerekir.

Neomycin: Neomycin'in devamlı bir şekilde ağız yoluyla verilmesiyle demir alınımının engellendiği sanılmaktadır.

Tetracycline: Klinikte tetracycline verilmesiyle hipopotasemi meydana geldiği ileri sürülmüştür.

Chloramphenicol: Chloramphenicol verilmesiyle hematopoetik sistemde aplastik anemi, hipoplastik anemi, trombositopeni, granülositopeni görülmüştür. Daha sonra lösemiye dönüşen aplastik anemi de rapor edilmiştir. Chloramphenicol'un kemik iliğinde yarattığı depresyon iki tiptir:

1. Sonradan düzelebilen tip: Bu doz ile ilgili bir anemidir. Eritrositlerin demir alımının azalması, myeloid elemanların daha fazla çoğalması ile belirlenir. Bu değişmeler, ilâcın kesilmesiyle hemen geriler.

2. Düzelmeyen tip: Chloramphenicol verilmesinden sonra, geri dönmeyen şekilde pansitopeni oluşur. Bu aplastik anemi, kullanılan doz ile ilgili değildir. İlacın kesilmesinden haftalarca sonra da görülebilmektedir.

İnsülin: İnsülinin istenmeyen etkilerinden biri hipopotasemidir. Diyabetik asidozun tedavisi esnasında, ağır hipopotasemi oluşur. Her ne kadar bu hastaların serum potasyum düzeyleri, tedaviye başlandığında normal olabilirse de, doku potasyumu ve toplam vücut potasyumlarında önemli derecede azalma vardır. Yüksek dozda insülin'in intravenöz olarak verilmesi, tehlikeli hatta öldürücü hipopotasemi ile sonuçlanabilir. Potasyum klorürün 3 gr/lt miktarında intravenöz sıvı ile verilmesi, hipopotaseminin düzeltilmesi bakımından gerekli olabilir.²

Alkol: Yapılan bir araştırma ile, alkoliklerde görülen delirium nöbetlerinin, serum magnezyum düzeyi ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Serum magnezyum düzeyi düştüğü zaman, delirium nöbetleri görülmektedir. Magnezyum eksikliği, kronik alkoliklerin % 25 inde görülmüştür. Alkolün, magnezyum atımını arttırdığını, bunun yanında diyetle yetersiz magnezyum alınmasının yetersizliğe sebep olduğu bazı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir. Ayrıca, yüksek dozda alkol alan kronik alkoliklerde potasyum yetersizliği görülür. Alkolün, çinko atılımını da etkilediği bilinmektedir. Normalde çinko atılımı 457-120/mg/gün olduğu halde, kronik alkoliklerde (Siroz mevcut olduğu hallerde) değerlerin 884-1396 mg/gün arasında değiştiği görülmüştür. Bu durum, alkol metabolizmasında rol oynayan alkol dehidrogenaz enziminin yapısında çinko bulunmasından ileri gelmektedir.⁴

İlaçların Vitaminler Üzerine Etkileri

Alkol: Thiamin yetersizliği kronik alkolizmde en sık görülen belirtidir. Yetersizliğin her derecesi kas ve sinir hücrelerini etkiler, Polinöropati, wernicke ve beriberi sendromu alkoliklerde görülen önemli belirtilerdir. Ayrıca, niacin eksikliği veya diyetle niacin olmasına rağmen triptofan-niacin metabolizmasının bazı nedenlerle bozulması ile alkolik pellegra oluşabilir. Endemik pellegradaki bütün belirtiler, alkolik pellegrada da vardır. Alkolik şahıslarda niacin eksikliğiyle beraber riboflavin yetersizliği de meydana gelir. Bundan başka kronik alkoliklerde B₆ vitamini yetersizliği neticesinde konvülsiyonlar, folik asid yetersizliği sonucunda makrositik anemi görülmektedir.⁴

Phenytoin: Ortalama olarak 9 yıldır epilepsisi olan ve phenytoin verilen 13 yaşlarında 32 erkek ve 6 kız çocuğunda, folasin yetersizliğine ait belirtiler görülmüştür. Başlangıçta, phenytoin alanlarda, kan ve serumdaki

folasin değerleri, phenytoin almayan ve epilepsisi kontrol edilen çocuklara oranla önemli derecede düşük olmuştur. Fakat, phenytoin ile tedavinin süresi ve folasin değerleri arasında önemli bir ilişki ortaya çıkarılmamıştır. 3 aylık birbiri ardında 4 periyod esnasında, günde 5 mg folik asid verildiğinde, folik asid değerleri artmış, fakat nöbetin sıklığı elektroensefalographik bulgular, davranış veya dış etkenlere bağlı belirtiler değişmemiştir.⁹

Aspirin: Rhemuatoid arthritisli hastaların kanlarındaki askorbik asid miktarının, düşük olduğu saptanmış, fakat yeter derecede üzerinde durulmamıştır. Bugün laboratuvarlarda yapılan çalışmalarda, asetil salicylique asidin, kan plateletlerinde, askorbik asidin bloke edilmesine yol açtığı görülmüştür.

48 normal ve 34 rheumatoid arthritisli hasta üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Plazma C vitamini düzeyleri ölçülmüş ve ilâve C vitamini alanlar hariç, bütün hastalarda düşük bulunmuştur. Bununla beraber yüksek dozda aspirin alanlarda (günde 12 veya daha fazla tablet) bu düzey çok daha düşüktür. Bu nedenle, rheumatoid arthritisli hastalara yüksek dozda aspirin verildiğinde C vitamini de verilmesi gerekmektedir.

Antibiotikler: Barsak florası değişikliğine bağlı olarak vitamin sentezi, özellikle B grubu vitamin kompleksi sentezini bozmaktadırlar. Neomycin' in devamlı olarak ağızdan verilmesi, bütün vitaminlerin malabsorpsiyonuna sebebiyet verebilir, ancak kesin bir şey söylemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.²

Antibiotiklerin özellikle B₁ vitamini üzerine olumlu etkileri vardır.¹⁰ Bu etki şöyle açıklanmaktadır:

1. Metabolizmayı etkileyerek gereksinmeyi azaltırlar
2. Vücutta oluşan veya diyetle alınan vitamin emilimini hızlandırırlar.
3. İntestinal mikroflora ile vitamin kullanımının azaltılmasını sağlarlar.

Oral Kontraseptifler: Diyetle alınan folik asidin, oral kontraseptif alınmasıyla emiliminin bozulduğu, megaloplastik anemi belirtileriyle anlaşılmıştır. Ağız yoluyla, folik asid verildiğinde, klinik belirtilerin azaldığı saptanmıştır. Bu amaçla yapılan bir araştırmada, oral kontraseptif alan 18 kadında, emilimin % 50 azaldığı görülmüş, dolayısıyla folate yetersizliği ortaya çıkmıştır. Bu yetersizliğin giderilmesi için, oral kontraseptif ilaç alınımının kesilmesi yanında, folik asid tedavisi de gerekmiştir.¹¹

Oral kontraseptif ilaçlarla, plazma karotenoid ve A vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.¹² En az 3 ay oral kontraseptif kullanan 22 kadın, deneme grubu, ve menstruasyon devreleri düzenli olan 20-32 yaşında 20 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Vitamin A düzeyi, oral kontraseptif ilaç alan grupta önemli derecede yüksek bulunmuştur. Karotenoid düzeylerinde ise oral kontraseptif ilaç alanlarda önemli bir azalma görülmüştür. A vitamini düzeyindeki önemli artış, oral kontraseptif ilaç alanlarda, eksogen steroid hormonlarının A vitamini metabolizmasına şiddetli etkide bulunmasından dolayıdır. Bu konu kesinlikle açıklanamamıştır. A vitamininin plazmada özel bir proteine bağlanmış şekilde taşındığı ve plazma proteininin bu kısmının oral kontraseptif tedavisini takiben arttığı öne sürülmüştür.

Histamin: Histamin enjeksiyonunun B₁₂ vitamininin emilimine olan etkisi 61 hasta üzerinde schilling testi ile incelenmiştir. Histaminin, vitamin B₁₂ nin barsaktan emiliminde büyük bir artış meydana getirdiği saptanmıştır. Yapılan incelemeler göstermiştir ki, histamin vitamin B₁₂ emilimini, intrinsik faktörün sağlanmasını arttırarak değil, bir başka mekanizma ile etkilemektedir. Bu mekanizmanın doğrudan doğruya ince barsakla ilişkili olduğu sanılmaktadır.¹³

İsoniazid: İsoniazid ile tedavi sırasında 33 ve 71 yaşlarındaki iki kadında nikotinamide yetersizliğine bağlı olarak pellegra hastalığı görülmüştür. Nikotinamide verildiği zaman deri lezyonları kaybolmuştur. İsoniazid' in mikobakteride nikotinamidi ihtiva eden koenzimlerle birleşmiş olması olasılığı vardır.¹⁴

Phenobarbital: D vitamini üzerine etkisi vardır. D vitamini vücutta aktif hale gelmeden önce geniş değişmelere uğrar. Deride D vitamini 7-dehydrocholesterol'ün ışınlanması ile oluşur. Karaciğerde 25-dihydroxycholecalciferol metabolit şekline aktive edilir. 25-hydroxycholecalciferol'ün böbrekte hidrosilasyonu ile daha aktif bir metabolit olan 1,25-dihydroxycholecalciferol meydana gelir. Phenobarbital, karaciğerde D₃ vitamininin inaktif metabolitlerine dönüşmesini arttırır. Bu olay, spesifik olmayan mikrosomal enzim sistemlerinden farklı bir enzim sistemi etkisiyle olur.¹

PAS, Ethanol: Vitamin B₁₂ engelleyicilerinin varlığı ile ilişkili olarak yetersiz B₁₂ vitamini emilimi olabilir. Örneğin, PAS ile tüberküloz tedavisi esnasında, B₁₂ vitamini emilimi bozulur. Ethanol, barsak epitel hücrelerinin endoplazmik retikulumunu bozar. Böylece normalin altında B₁₂ vitamini emilimi olur.¹⁵

Colchicine: B₁₂ vitamininin başlıca emilim sahası olan ileuma etki ederek mükoza hücrelerini bozar. Böylece, yetersiz B₁₂ vitamini emilimine sebep olur.¹⁵

Dilantin (Diphenyldantoin, Primidone, Barbitüratlar, Cycloserine, Ethanol): Dilantin, doğrudan doğruya folate monoglutamate'in emilimini engeller. Mekanizmasının, barsağa ait ATPase'ı engellemesi şeklinde olduğu düşünülmektedir. Primidone, Barbitüratlar, Cycloserine, Ethanol, folate emiliminin başlıca sahası olan ince barsağın en üst kısmına etki ederler. Böylece, yetersiz folik asid emilimine sebep olurlar.¹⁵

Antikonvulsantlar: Folic asid antagonistidirler. Yetersiz Folic asid kullanımına sebep olurlar. Folik asid engelleyicileri dihydrofolate reduktaz'ı bloke ederek faaliyet gösterirler. Malaria tedavisi için kullanılan pyrimet-hamine, diüretik bir ilaç olan triamterene, protozoal enfeksiyonları tedavi için kullanılan diamidine bileşikleri ve antibakteriyel bir ilaç olan trimethoprim, Folik asid engelleyicilerindedir. Bu ilaçların herbiri megaloplastik anemi yapabilir.¹⁵

Antibiotiklerin büyüme Üzerine Etkileri

Az gelişmiş bölgelerde, özellikle çocuklarda, barsak enfeksiyonları yaygın bir şekilde görülmektedir. Malnütrisyon'un diyare ile ağırlaştığı bilinmektedir. Bu nedenle, diyare, malabsorpsiyon ve malnütrisyon arasında bir ilişki vardır. Barsak enfeksiyonlarının antibiotikler ile tedavisinin büyüme olumlu yönde etkileyeceği düşünülmüş, bu konu çeşitli araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Norbert Hirschhorn,¹⁶ bu konuda çeşitli yerlerde yapılan araştırmaları özetlemiştir. Scrimshaw ve Guzman, Guatemala'lı okul çocuklarında 50 mg/gün dozda chlortetracycline vermişler ve ilaç kesildiği zaman büyüme hızında önemli bir azalma olduğunu gözlemişlerdir. Mac Dougall, protein-kalori yetmezliği olan çocukları, Kenya'da 50 mg/gün dozda tetracycline ile 7 hafta tedavi etmiş ve protein-kalori yetmezliği olan kontroller ile karşılaştırmıştır. Antibiotik alan grubun daha hızlı ağırlık artışına sahip olduğu görülmüş, serum albumin ve kan hemoglobininde düzelleme saptanmıştır.

Antibiotikler, hastalığı ortadan kaldırarak büyüme arttırırlar. Bununla beraber, uzatılmış antibiotik tedavisinin, enterik organizmaların direncini sağladığı için zararlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca, antibiotikler toksik metabolik etkiler yapabilirler veya doğrudan doğruya besin öğelerinin emilimini engelleyebilirler. Günde 50 mg/kg dan fazla dozda verilen tetracycline'in büyüme olumsuz etki yaptığı görülmüştür.¹⁷ Bunlara rağmen, küçük çocuklarda, diyare-malabsorp-

siyon-malnütrisyon etkileşmesini önlemek için, küçük dozda, bir kaç ay süresince antibiotik verilen denemeler ve barsak bakterileri ile emilim arasındaki ilişkiler konusundaki bilgilerimiz, antibiotiklerin büyüme üzerine yararlı etkileri de olduğunu göstermiştir.

Sonuç

Toplumunu oluşturan bireylerin sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi, ancak yeterli ve dengeli beslenme ve herhangi bir hastalık halinde, uygun ilaç tedavisi ile mümkündür. İlaçların tedavide olduğu kadar, hastalıklardan korunma ve tanısında da önem taşıdığı bilinmektedir.

Sağlığın bozulduğu çeşitli durumlarda, ilaç tedavisi yanında uygun bir diyetin uygulanması ilaç ile besin öğeleri arasındaki etkileşimin önemini arttırmıştır. Ayrıca, bazı ilaçların besin öğelerinin emilimi ve kullanılmasını üzerine olumsuz etkiler yapması, ilaç tedavisi sırasında, diyetle özellikle önem verilmesini gerektirmiştir.

Vitaminler ve mineraller beslenmeye yararlı olan ilaçlardır. Bunun yanında, antibiotiklerin, özellikle enfeksiyonlu çocuklara, küçük dozlarda verilmesi, büyüme üzerine olumlu bir etki yapmaktadır. Buna karşın yüksek dozda antibiotiklerin uzun süre kullanılması, büyümeyi engellemekte, mikroorganizmaların direncini sağlamaktadır. Tetracycline, chloramphenicol, neomycin gibi antibiotiklerin vücutta protein ve B grubu vitamin sentezini, demir emilimini engelledikleri görülmüştür.

Oral kontraseptif ilaçların, folik asid emilimini bozdukları ve anormal triptofon metabolizmasına sebep oldukları saptanmıştır.

Adrenal kortikal steroidlerin, lipid karbonhidrat ve protein metabolizmasını etkiledikleri görülmüştür.

İlaçların, beslenme üzerine olumlu etkileri veya toksisiteleri hakkındaki mevcut bilgiler yeterli değildir. Bu konu, daha geniş araştırmaları gerektirmektedir. Mevcut bilgilerimize göre, örneğin yaygın bir şekilde kullanılan antibiotiklerin yanında, Bu grubu vitaminleri ve meydana gelebilecek anemik durumu düzeltme amacı ile demir verilmesi aspirin yanında C vitamini alınması önerilmektedir. Ayrıca, beslenmeye zararlı etkileri olan, alkol, amfetaminler, esrar, L.S.D. sedatif, trankilizan ve narkotik ilaçların kullanılmalarının engellenmesi zorunludur. Oral kontraseptifler kullanırken de özellikle B₆ folik asit ve B₁₂ vitaminlerinin verilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Faloon, W. W., Drug-Nutrient Relationships, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 26: 104, 1973.
2. Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, S. O., Kıran, K. B.: *Tıbbi Farmakoloji Prensipleri ve Kavramlar* (Tercüme) Ankara Üniversitesi Basımevi 1971.
3. Usman, A.: Şeker hastalığı, Tanımı ve Tedavisi, *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 2: 77, 1973.
4. Ekinciler, T.: Alkölün Sağlık ve Beslenmeye Etkisi, *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2: 26, 1973.
5. Aly, E. H., Donald, A. E., Simpson, W. H. M.: Oral Contraceptives and Vit B₆ Metabolism *The American Journal of Clinical Nutrition*, 24: 297, 1971.
6. Prince, M. J., Thornton, J. M., Muelle, M. S.: Tryptophan Metabolism in Women Using Steroid Hormones for Ovulation Control, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 20: 452, 1967.
7. Rose, R. P., Adams, D. W.: Oral Contraceptives and Tryptophan Metabolism, *Nutrition Abstracts and Reviews*, 42: 1557, 1972. Abstract 7689-10335.
8. Cristabol, L. M., Ryland, E. M.: Effects of Dietary Protein Quality on Drug Metabolism in the Rat, *The Journal of Nutrition* 103w: 1425, 1973.
9. Bowe, J. C., Cornish, E. J., Dawson, M.: Evaluation of Folic Acid Supplements in Children Taking Phenytoin, *Nutrition Abstracts and Reviews*, 42: 1552, 1972, Abstract 7689-10335.
10. Harris, R. S., Woll, I. G., Loranine, J. A.: *Vitamins and Hormones*, Academy Press. 24: 131, 1966.
11. Streiff, R. R.: Folate Deficiency and Oral Contraceptives, *The Journal of the American Medical Association* 214: 105, 1970.
12. Gal, I., Parkinson, C., Craft, I.: Effect of Oral Contraceptives on Human Plasma Vitamin A Levels, *British Medical Journal*, 2: 436, 1971.
13. Kanaghinis, T., Papayannis, A., Ikkos, D., Gatsou, P.: Comparison of Histamine and Carbochol Effects on Vit B₁₂ Absorption in Man, *The American Journal of Digestive Disease* 13: 952, 1968.
14. Bjornstad, R. T.: Pellegra During Treatment With Isoniasid, *Nutrition Abstracts and Reviews*, 42: 1550, 1972. Abstract 7689-10335.
15. Herbert, V.: The Five Possible Causes of All Nutrient Deficiency: Illustrated by Deficiencies of vitamin B₁₂ and folic Acid, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 26: 77, 1973.
16. Hirschhorn, N.: Can Small Dailly Doses of Antibiotics Prevent and Cycle of Diarrhea, Malabsorption and Malnutrition in Children, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 24: 872, 1971.
17. Berman, A. H., Weinstein, L.: Antibiotics and Nutrition, *The American Journal of Clinical Nutrition* 24: 260, 1971.