

# Besin ve Besin Ögesi ile İlaç Etkileşimleri

## Nutrient and Drug Interactions

Aygin Bayraktar-Ekincioglu<sup>1</sup>, Kutay Demirkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Besin ve/veya besin ögesi ile ilaç etkileşimleri tedavi uygulamalarında sıklıkla görülebilmekte ve hastanın tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Etkileşim sonucu ilacın farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkisi değişebilmekte, aynı zamanda besin ögesinden de beklenen etki alınmayabilmektedir. İlaçlar besinlerin emilimini, metabolizasyonunu, dağılımını ve atılımını etkileyerek, hastanın beslenme durumunu bozabilmektedir. Ayrıca, besinler ve besin ögeleri de ilacın emilimini ve etkinliğini değiştirebilmektedir. Besinler ve enteral ürünler, ilaçların emilimini önemli ölçüde azaltabileceğinden, bazı ilaçların aç karına alınması gerekmektedir. İlaçların biyoyararlanımlarındaki değişiklik, tedavide başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Enteral beslenme desteği alan hastalarda beslenme ürünleri ve ilaçların uygulanması için genellikle aynı enteral yol kullanılmaktadır. İlaçların, beslenme tüpünden uygulanması esasında özen gösterilmesi ve uygun teknik kullanılması ile tüp tıkanması, ilaç etkinliğinin azalması ve ilaç toksisitesinin artması gibi riskler de önlenabilmektedir. İlaçlar enteral yoldan uygulanırken, beslenme tüpünün anatomik olarak konumu ve tüp çapının genişliği de mutlaka göz önünde tutulmalıdır. İlaçlar, asla doğrudan enteral beslenme formülasyonunun içine eklenmemelidir. Beslenme tüpünden uygulanmak üzere ilaçların birlikte karıştırılması, fiziksel ve kimyasal geçimsizlik riski sebebiyle önerilmemektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerin yanı sıra, ilaç molekülleri ve besin ögelerinin taşıyıcı sistemlerde (infüzyon tüpü veya torba gibi) veya dolum işlemleri sırasında doğrudan fiziksel teması, vücudun dışında yer alan bir etkileşim olarak değerlendirilmektedir. Bu etkileşim, parenteral ilaçlarda yaygın olan geçimsizlik ve stabilite sorunlarına yol açabilmektedir. Parenteral beslenme solüsyonları fizikokimyasal yapı karmaşıklığı nedeniyle, ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanılmamalıdır. Geçimsizlik söz konusu ise, parenteral beslenme ile ilaçların birlikte uygulanmasından veya karıştırılmasından kaçınılmalıdır. Besin/besin ögesi-ilaç etkileşim risklerinin ve öneminin klinisyenler tarafından anlaşılması ve bu konuda bilgilerini artırmaları sonucunda, ortaya çıkabilecek istenmeyen durumların önüne geçilmesi mümkün olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** İlaç, besin, beslenme, etkileşim

### ABSTRACT

Food and/or nutrient and drug interactions often occur during treatment process and can have a detrimental impact on patient's outcomes. Both the pharmacokinetic and/or the pharmacodynamic effect of a drug may be altered as a result of those interactions; meanwhile an expected influence from a nutrient may not be gathered. Drugs can affect nutritional status by altering nutrient absorption, metabolism, utilization or excretion. Also, nutrition and nutrients can affect the absorption and effectiveness of drugs. Several medications should be taken on an empty stomach, as food or enteral products reduce drug absorption significantly. Changes in bioavailability often result in therapeutic failure of medications. Patients receiving enteral nutrition often require administration of medications through the same enteral access device. Proper handling of drug administration through a feeding tube and maintaining appropriate techniques may help to avoid the risk of tube obstruction, reduced drug efficacy or increased drug toxicity. The anatomic placement and the size of feeding tube must be considered during implementation of medications enterally. Medications should not be directly mixed with (into) enteral formulations. Due to the risks for physical and chemical incompatibilities, medications should not be mixed together for administration through an enteral feeding tube. Besides pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions, direct physical contact between drug molecules and nutrients in the delivery system (e.g., infusion tubing and/or bags) or during the compounding process is also considered as an interaction that takes place outside of the body. This interaction may result in compatibility and stability problems which is more common with parenteral drugs. Because of the physicochemical complexity of parenteral nutrition solutions, they should not be used as a drug delivery system. Co-administration or admixture of medications known to be as incompatible with parenteral nutrition should not be implemented. Therefore, it is possible to prevent possible unwanted events occurred by nutrient-drug interactions through increased awareness and knowledge of clinicians on the risk and the importance of nutrient-drug interactions.

**Keywords:** Drug, nutrient, nutrition, interaction

### İletişim/Correspondence:

Doç. Dr. Kutay Demirkan  
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,  
06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

E-posta: kutay@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 18.02.2014

Kabul tarihi/Accepted: 20.08.2014

## GİRİŞ

Kronik hastalıkların tedavisi ve izlemi sırasında gözlenen olumsuz etkilerin önemli bir kısmı ilaç etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bu kapsamda, ilaç-ilaç veya ilaç-hastalık etkileşimlerinin yanı sıra, ilaç-besin/besin ögesi etkileşimleri de önemli bir yer tutmaktadır. İlaç etkileşimi, bir ilacın, beraberinde veya öncesinde kullanılan bir diğer ajan (ilaç, alkol, sigara, besin, tanı testleri) tarafından, etkisinin değişimi olarak tanımlanmaktadır. Gerçekleşen bu etkileşimlerin sonucunda, ilaç tedavisinden istenen / beklenen cevap alınamayabilmekte veya tedavi ilaç toksisitesi ile sonuçlanabilmektedir. Etkileşimlerden kaynaklı bu risk, ilaçlar ile enteral nütrisyon veya parenteral nütrisyon arasında da gözlenebilmektedir (1). Yapılan çalışmalar, özellikle Amerika'da toplumun besin ve bitkisel destekleyici ürün tüketiminin belirgin bir şekilde arttığını, kronik hastalık veya kanser teşhisi olan hastaların %50'sinden fazlasının bu ürünlerden birini tercih ettiğini ve hastaların yaklaşık 5'te 1'inin bu ürünleri diğer ilaçları ile birlikte düzenli olarak kullandığını belirtmiştir (2). Hastaların %12-45'inin, etkileşim riski olan besin desteklerini reçeteli ilaçları ile birlikte kullandığı, %6-29'unda ciddi ve klinik olarak anlamlı etkileşimler ortaya çıktığı belirtilmiştir. İlaç-besin etkileşimleri, gerek farmakokinetik gerekse farmakodinamik mekanizmalar sonucu gözlenebilmektedir. Özellikle besin ögesi olarak ele alındığında ve beslenme düzeyleri açısından hasta irdelendiğinde, absorpsiyon düzeyinde gerçekleşen etkileşimler öne çıkmakla birlikte, klinik olarak anlamlı etkileşimler ilacın metabolizasyonu ve atılımı düzeyinde de gözlenebilmektedir. Bunun sonucunda, ilacın etki göstermesi için gerekli olan kan düzeylerindeki artma veya azalmaya bağlı olarak, ilacın terapötik etkisi değişebilmektedir. Bu etkileşimler değerlendirilirken, sadece beslenme alışkanlıkları açısından değil, hastanın bazal beslenme durumu, hastalıkları, kısıtlı diyet uygulanması veya parenteral/enteral beslenme durumları da göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç tedavisi sürecinde genellikle ilaç-ilaç, ilaç-hastalık ve ilaç-besin etkileşimlerine daha fazla odaklanılmakta ve ilaç-besin ögesi etkileşimleri

konusuna gerekli önem verilmemektedir (3). Besin ögesi veya beslenme durumunun ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğine etkisi değerlendirilirken ilacın da, genel beslenme durumu veya spesifik besin ögesi üzerine olan etkileri de değerlendirilmelidir. Bu derleme yazıda, besin ve besin ögeleri ile ilaçlar arasındaki gözlenebilecek etkileşimler, etkileşimlerin önemi ve ilaç tedavisine olan etkileri değerlendirilecektir.

## İlaç – Besin Ögesi Etkileşimleri

İlaç-besin ögesi etkileşimi, ilaç ve beslenme durumu, besin ögesi, birden fazla besin ögesi veya besin arasındaki fiziksel, kimyasal, fizyolojik veya patofizyolojik ilişki olarak tanımlanmaktadır (3). Makro besin ögeleri arasında yer alan karbohidratlar, yağlar ve proteinlerin yanı sıra mikro besin ögelerinden olan vitaminler ve mineraller, ilacın farmakokinetiğini etkileyerek tedavi sonuçlarını değiştirebilmektedir. Özellikle dar terapötik aralıklı ilaç kullanımı, ilerleyen yaş, yetersiz ve/veya bozulmuş organ işlevleri ve yetersiz beslenme düzeyi, bu etkileşimler için risk etmenleri arasında sayılabilir. İlaç kullanımına bağlı olarak beslenme durumunun değişmesi veya beslenme şekline göre ilaç tedavisinin etkilenmesi de tedavide istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Örneğin uzun süreli tedavide iştah artmasına bağlı olarak ağırlık artışı (bazı antidepressanlar ile), diüretik kullanımına bağlı elektrolit eksiklikleri, antihipertansif kullanımına bağlı potasyum yüksekliği, metformin veya antiasit kullanımına bağlı gelişen B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, sülfasalazin ve metotreksat kullanımına bağlı folik asit eksikliği gibi durumlar, hastanın tedavisi esnasında beslenme açısından istenmeyen durumlara yol açabilmektedir (4-9).

Besinler, farklı mekanizmalarla ilaç farmakokinetiğini etkileyerek, ilacın terapötik etkisinde değişikliğe neden olabilirler (10,11). Bu etki genel olarak, ilacın absorpsiyonu, vücutta ilgili dokulara veya vücut sıvılarına dağılımı, metabolizasyonu veya atılımı esnasında gerçekleşebilir. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda, lif oranı yüksek besinlerin,

amoksisilinin absorpsiyon hızını arttırdığı, ancak absorbe edilen ilaç miktarını azaltarak tedavi etkisinde azalmaya neden olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde pektin ve yulaflı besinler de lovastatin absorpsiyonunu azaltır. Rosuvastatin'in besinlerle birlikte alınması absorpsiyonunu azaltacağı için, ilaç alımı ile beslenme arasında en az 2 saat süre geçmesi önerilir, diğer yandan simvastatin, fluvastatin ve ezetimib ile böyle bir durum söz konusu değildir, ancak yüksek miktarda lifli besinlerle birlikte alınımında absorpsiyonlarının azalabileceği unutulmamalıdır. Antihipertansif bir ilaç olan seliprololün absorpsiyonu, portakal suyu ile birlikte kullanımında azalır, çünkü portakal suyu içerisinde bulunan hesperidin maddesi, ilacın absorpsiyonunu engelleyerek etkisinde azalmaya neden olabilir. Posadan zengin beslenme diğoksin emilimini geciktirirken, fazla miktarda çözünmez posa alımı levodopanın absorpsiyonunu etkileyerek, plazma düzeyini azaltır ve Parkinson tedavisinde doz ayarlamasına gerek duyulabilir. Sadece karbohidratlar ilaçlar üzerinde değil, bazı ilaçlar da karbohidrat metabolizmasında değişiklik yaparak hastada hipoglisemi (sülfonamidler, aspirin, beta-blokörler) ya da hiperglisemiye (kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, diüretikler, narkotik analjezikler) neden olabilmektedir (12-14).

Yüksek yağ içerikli beslenme ile, eritromisin ve asetilsalisilik asit absorpsiyonu azalırken, diazepam, griseofulvin, spironolakton ve yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonu artmaktadır. Benzer şekilde, yağ içeriği yüksek diyetle beslenme, gefitinib ve gemifloksasin gibi ilaçların biyoyararlanımını azaltarak etkinliğini azaltabilir. Kolestiramin ve kolestipol, yağda çözünen vitaminlerin (örneğin K vitamini gibi, bu tür etkileşim sonucunda kanama eğilimi artar) ve folik asitin absorpsiyonunu azaltır. Demir ve çinko gibi mineraller, tetrasiklinler ve 4-kinolonlar (siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin) ile kompleks oluşturarak, mineral ve ilaç absorpsiyonunu azaltır. Alüminyum ve magnezyum içeren antasitler, çözünür olmayan alüminyum ve magnezyum fosfat oluşumu sonucu, hastada ciddi fosfat tutulumuna neden olabilir. Asit üreten besinler, idrarı asidifiye

ederek, alkali ilaçların (amfetaminler) kaybına neden olurken, baz üreten ilaçlar, asidik ilaçların (barbitüratlar) kaybına neden olur. Tiyamin, siyanokobalamin, demir, izoniazid, sukralfat ve ketokonazol gibi ilaçların absorpsiyonları asidik pH'da artarken, siprofloksasin ve omeprazol gibi ilaçların absorpsiyonları bazik pH'da artış gösterir (13,14).

İlaçlar, albumin, globulin gibi proteinlere bağlanarak vücutta dokulara taşınır. Özellikle proteinlere fazla oranda bağlanma özelliği gösteren fenitoin gibi ilaçların etkisi, malnütrisiyona bağlı olarak hastada albumin düzeylerinin azalması sonucu değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle malnütrisyon durumu söz konusu ise albumin düzeyleri izlenmeli ve ilacın dozu buna göre düzeltilerek yeniden hesaplanmalıdır. Aynı durum yaşamsal önem arz eden minerallerden kalsiyum için de geçerlidir. Diğer taraftan, protein içeriği yüksek beslenme, birçok ilacın metabolizasyonundan sorumlu sitokrom P450 enzim sistemini stimüle ederek siklosporin, karbamazepin gibi bazı ilaçların metabolizasyonunu arttırabilir, levadopa, fenobarbital ve varfarin'in absorpsiyonu azalırken, propranolol'ün biyoyararlanımı artar. Örneğin, teofilin yarılanma ömrü, yüksek protein veya düşük karbohidrat içerikli beslenme ile belirgin olarak azalırken, yüksek yağ içeriği ile beslenmede, etki artışı veya toksisiteye neden olmaktadır. Propranolol ve labetolol gibi, metabolizasyonu dalak-kan akımına bağlı olan ilaçlar, protein ve yağ içeriği yüksek beslenmede dalak-kan akımının stimüle olması sonucu, metabolizasyonları hızlanabilir. Düşük proteinli beslenme, üriner pH'nın artmasına (alkali idrar), böylece nitrofurantoin'in atılımını arttırarak etkisinin artmasına, kinidin renal re-absorpsiyonunu arttırarak toksisitesine, allopurinol'ün, temel metabolitinin renal tübüler re-absorpsiyonunu arttırarak toksisitesine neden olur. Yüksek protein ile beslenme ise, idrari asidik hale getirir ve amitriptilin gibi bazı katyonik ilaçların atılım hızını arttırır, glukagon salımına bağlı renal plazma akımını ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) artmasına neden olmaktadır (13,14).

Mikro besin öğeleri olan mineraller ve eser elementler de ilaçların etkisini değiştirebilir.

Yüksek dozda demir desteği ile çinko absorpsiyonu azalabilir, fazla miktarda elektrolit alınması, lityumun atılımını artırırken, diüretiklerin etkisini ortadan kaldırır. Demir sülfat doksisisiklin ve levadopa'nın düzeyini azaltır. Demir,  $Fe^{+2}$  formunda absorbe olmaktadır.  $Fe^{+3}$  formu çözünür değildir ve absorbe olmaz. Eğer bağırsak pH'sı artarsa (antacid kullanımı gibi),  $Fe^{+3}$  formundaki demir çökmektedir. Bu nedenle antacidler ve demir preparatları birlikte kullanılacaksa iki doz arası en az 2 saat süre geçmesi gerekir. Benzer şekilde kalsiyum da tetrasiklinlerin absorpsiyonunu azaltarak etkinliklerini azaltabilir (15).

Vitamin destekleri çoğu zaman destekleyici tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak vitaminlerin bilinçsiz ve aşırı kullanımı sonucu asıl tedaviden istenen ya da beklenen sonuçlar alınamayabilir. C vitamini, flukonazol aktivitesini azaltabilir. D vitamini, atorvastatin düzeyini azaltır. Yüksek doz E vitamini (>400 IU), antikoagülanlar ile kanama riskini artırırken, K vitamini ile antikoagülanlarla tedavide etki azalır. Yüksek doz  $B_6$  vitamini (>10 mg) fenobarbiton ve fenitoin'in serum düzeyini azaltır.  $B_6$  vitamini (5-10 mg) ise levodopanım etkisini ortadan kaldırmaktadır (Bu nedenle dopa-dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte reçetelenmesi gerekir) (15).

Kronik hastalıkların tedavisinde uzun süreli ilaç kullanımı da, vitaminlerin düzeylerini etkileyebilir. Folik asitin aşırı alımı,  $B_{12}$  vitamini eksikliğini maskeleyebilir. Valproik asit, karnitin eksikliğine neden olabilir. Kumarinler, K vitamini işlevini inhibe etmektedir. Yüksek K vitamini alımı ise, kumarinlerin antipıhtılaşma etkisini Gla-karboksilasyonunu sağlayarak engel olmaktadır. Karbamazepin, D vitamini ve biyotin düzeylerini azaltmaktadır. Ezetimib, E vitamini absorpsiyonunu azaltır. İzoniazid,  $B_6$  vitamini düzeyini bozabilir (15).

### İlaç - Besin Etkileşimleri

Genellikle ilaç-besin etkileşimleri hastalarda klinik olarak ciddi sorunlara yol açmazlar, ancak özellikle dar terapötik aralıklı ilaçlar (fenitoin ve teofilin gibi) ve doz kontrolü gerektiren (varfarin) ilaçlarla besinler arasında gözlenebilen

etkileşimler klinik olarak anlamlı olanlardır. Bazı besinler vücudun ilaca verdiği yanıtı da etkiler. Örneğin, peynir, karaciğer, kurutulmuş meyveler, maya, kafeinli besinler ve alkollü içeceklerin bileşeni olan tiramin güçlü bir vazokonstriktördür ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan ve peynir yiyen hastalarda şiddetli baş ağrısı, kalp çarpıntısı, terleme, bulantı ve kusma, kan basıncında artış gibi semptomlarla gözlenen hipersensitivite krizlerine neden olabilir (16).

Greyfurt suyu, sitokrom P-450 3A4'yı inhibe ederek bazı ilaçların (atorvastatin, amiodaron, karbamazepin, siklosporin ve bazı kalsiyum kanal blokörleri gibi) metabolizasyonunu yavaşlatır. Metabolizasyon düzeyinde gözlenen bu etkileşim, kızılıcık suyu, nar suyu ile varfarin arasında da belirtilmiştir (11).

Süt ve süt ürünleri içerisinde bulunan kazein ve kalsiyum ise, tetrasiklin ve siprofloksasin absorpsiyonunu azaltarak tedavinin etkinliğinin azalmasına yol açabilir (12,17). Kafeinli içecekler (kahve, kola, çay gibi) ve alkolün tüketimi de ilaç tedavisini istenmeyen şekilde etkileyebilmektedir. Örneğin, aşırı miktarda kafeinli içecekler tüketimi, antihipertansif tedavinin etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Ayrıca benzodiazepinler veya antihistaminik ilaçlarla birlikte akut alkol kullanımında ilacın santral sinir sistemi etkilerinde (sedasyon, baş dönmesi gibi) artma gözlenirken, diyabetik hastaların alkol tüketimi ile hipoglisemi gözlenme riski artmaktadır. İzoniazid tedavisi ile birlikte alkol tüketimi karaciğer hasarı riskini artırırken, metronidazol gibi antibiyotik tedavisi sırasında alkol tüketimi ise disülfiram benzeri etkiye neden olarak, hastada yüzde sıcak basması, baş (zonklayıcı) ve boyunda ağrı, solunum güçlüğü, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon gibi ciddi durumların gözlenmesine neden olur (18).

### Parenteral Nutrisyon ve İlaç Etkileşimi

Özellikle klinik pratiklerde 'ilaç etkileşimi' ile 'geçimsizlik' kavramları ne yazık ki sıkça karıştırılmaktadır. Geçimsizlik, özellikle, bazı parenteral ilaçların veya karışımların bir arada verilmesine bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel veya kimyasal özelliklerdeki değişimler sonucu, çökelti

oluşumu veya asit-baz reaksiyonlarının ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (19). Bu nedenle etkileşim risklerinin yanı sıra, nütrisyon ürünleri ve ilaçların geçimlilik/geçimsizlik durumları da, uygulama öncesinde mutlaka değerlendirilmelidir (20).

Parenteral nütrisyon çözeltileri, çok sayıda makro (lipid emülsiyonu, aminoasitler, glukoz) ve mikro (mineraller, vitaminler, elektrolitler) besin ögesi içermektedir. Nütrisyon ile birlikte ilaç uygulamasında, geçimsizlik reaksiyonları (genellikle vücuda girmeden önce, infüzyon torbasında veya karıştırma esnasında, kimyasal veya fiziksel olarak reaksiyona girerek aktivitelevlerinin ve etkinliklerinin bozulması) ve/veya stabilite sorunlarının ortaya çıkma riski çok yüksek olduğundan, genel kural olarak bu riski önlemek için karışımların içerisine ilaç eklenmesi önerilmemektedir (21-23). İlaç ile besin ögeleri arasındaki etkileşme nedeniyle de besin ögesinin etkinliği yok olabilmekte veya ilaç ile parenteral beslenme bileşenleri arasındaki etkileşme nedeniyle çökme veya radikal oluşumu gibi zararlı ürünler ortaya çıkabilmekte ve hatta yapılan dikkatsizlik ve yanlışlıklar nedeniyle ölümcül sonuçlar gözlenebilmektedir (24). Bildirilen bazı vakalarda, parenteral nutrisyon karışımı içerisine yanlışlıkla heparin yerine insulin eklendiği ve hastalarda ciddi hipoglisemi geliştiği rapor edilmiştir (25).

Birçok ilacın metabolizasyonunda önemli rol oynayan karaciğer ve sitokrom P450 enzim sistemi de hastanın parenteral beslenme durumundan etkilenir, uygulama ile pro-inflamatuvar sitokinleri artar, sitokrom (CYP) P450 enzim aktivitesi baskılanır. Ayrıca parenteral nütrisyonla bağlı gelişen karaciğer hasarı ve karışıma eklenen ürünler de bu durumu olumsuz etkileyebilmektedir. Örneğin, parenteral nütrisyon karışımına glutamin ilavesi sonucu CYP3A ve CYP2C aktivitesi baskılanırken, kolin eklenmesi sonucu CYP2E1 aktivitesi artmaktadır. Parenteral nütrisyon karışımları hiperozmolar olduğundan, vücuttaki toplam hacmi ve ekstraselüler sıvı hacmini etkileyebilmekte, ekstraselüler sıvı hacminin artması sonucu, özellikle ekstraselüler sıvılara dağılım gösteren ilaçların (aminoglikozitler,

beta-laktam antibiyotikler gibi) farmakolojik etkilerinde değişiklikler gözlenebilmektedir (26).

### **Enteral Nütrisyon ile Beslenme ve İlaç Etkileşimi**

Enteral yolla beslenen hastalarda da, potansiyel ilaç-ilaç ve ilaç-besin ögesi etkileşimleri mutlaka değerlendirilmelidir. Bu riski azaltmak amacıyla, ilaç uygulanmasından önce ve sonra beslenmeye ara verilmesi önerilmekle birlikte yöntemin güvenliği hala tartışmalıdır (27). Düşük protein içerikli ürünlerle beslenme ve buna bağlı gelişen malnütrisyon sonucu, ilaçların metabolizasyonundan sorumlu olan enzim sisteminin etkisi azalacak ve ilaçlar etkin şekilde metabolize olamayacağı için tedavide yan etkilerde artış gözlenebilecektir. Aksi durumda ise (yüksek protein/düşük karbohidrat içerikli ürünlerle beslenmede), enzim sistemi indüklediğinden, teofilin gibi ilaçların klerensi önemli ölçüde artarak ilacın etkinliği azalabilecektir (28). Hidrolize olmamış protein içeren ve lifli enteral ürünlerle, ilaçlar arasında genellikle geçimsizlik gözlendiğinden, bu tür ürünler kullanıldığında, ilaç uygulaması öncesinde ve sonrasında enteral nütrisyonla ara verilmesi gerektiği unutulmamalıdır (23).

Nütrisyon desteği alan hastalarda enteral nütrisyon için kullanılan tüplerin, aynı zamanda ilaç uygulaması için de kullanılması, biyoyararlanım, geçimsizlik, komplikasyonlar ve etkileşim gibi riskleri de beraberinde getirebilmektedir. Enteral nütrisyon aralıklı olarak (yaklaşık 8-20 saat süre ile) genellikle gece uygulandığında, enteral nütrisyonla ara verilen saatler, beslenme tüpünden ilaç uygulanması için ideal zamanı oluşturmaktadır (29). Enteral nütrisyonun sürekli olarak uygulandığı hastalarda, beslenme tüpünden ilaç uygulamak için, ilaçtan önce ve sonra ara vermek gerekebilmektedir (30).

Genel olarak etkileşimleri önleyebilmek veya azaltabilmek için dozlama şemasının değiştirilerek ilaçların aynı zamanda uygulanmaması, hastanın kullanmakta olduğu ilaç sayısının azaltılması ve acil gereksinme duyulmayan ilaçlara geçici olarak ara verilmesi bu amaçla uygulanabilecek önlemler arasında yer almaktadır. İlaçların dozaj formlarının veya uygulama yollarının geçici olarak

değiştirilmesi veya aynı terapötik etkinliğe sahip başka bir ilacın kullanılması da düşünülebilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç-besin ögesi/ besin etkileşimlerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek, etkinlik azalması, toksisite artması veya beslenme durumunun değişmesi gibi, istenmeyen etkiler sağlık bakım hizmetinin verildiği her alanda sağlık çalışanları tarafından göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle riskli grupta yer alan hastalar (yaşlılar, yoğun bakımda tedavi alanlar, besin desteği alanlar, dar terapötik aralıklı ilaç kullananlar, karaciğer ve/veya böbrek işlev bozukluğu olanlar, malabsorbsiyon sorunu olanlar) yakından izlenmeli, hastanın ilaç tedavisi ve beslenme durumu, semptomlar ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek gözden geçirilmelidir. Etkileşimler, geçimlilik/geçimsizlik veya stabilite gibi hususlar her ilaca özgü olmakla birlikte, ilaç uygulamalarında gerek nütrisyon ürünleri ile gerekse hastanın genel tedavi sürecinde bu değişiklikler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Eczacıdan danışmanlık / bilgi alınmalıdır.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Yazarlık katkısı/Author contributions:** Veri toplama, planlama ve yazım: KD, AE.

## KAYNAKLAR

- Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(3):327-332.
- Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2012;66(11):1056-1078.
- Santos CA, Boullata JL. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005;25(12):1789-800.
- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37(3):193-220.
- Davies DL, Fraser R. Do diuretics cause magnesium deficiency? *Br J Clin Pharmacol* 1993;36(1):1-10.
- Sica DA. Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(1):67-73.
- Pikilidou MI, Lasaridis AN, Sarafidis PA, Tziolas IM, Zebekakis PE, Dombros NV, et al. Blood pressure and serum potassium levels in hypertensive patients receiving or not receiving antihypertensive treatment. *Clin Exp Hypertens* 2007;29(8):563-573.
- Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2130-2139.
- de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- Ismail MYM. Drug-Food Interactions And Role Of Pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2009;2(4):1-10.
- Rodríguez-Fragoso L, Martínez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, Reyes-Esparza J, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *J Food Sci* 2011;76(4):R112-R124.
- Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J* 2011;26(2):77-83.
- Boullata JL, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(4):506-517.
- Lourenco R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr* 2001;20(2):187-193.
- Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutr Rev* 1995;53(10):271-282.
- Wimbiscus M, Kostenko O, Malone D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med* 2010;77(12):859-882.
- Neuvonen PJ, Kivisto KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50(5 Pt 1):498-502
- Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and Medication Interactions. *Alcohol Research & Health*. 1999;23(1):40-54.
- Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005;20(2):281-285.
- Ekincioglu-Bayraktar A, Demirkan K. Klinik nütrisyon ve ilaç etkileşimleri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2013;29:177-86.
- Mühlebach S, Franken C, Stanga Z. Practical handling of AIO admixtures - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci* 2009;7:Doc18.
- Hadaway LC. Administering parenteral nutrition with other I.V. drugs. *Nursing* 2005;35(2):26.
- Sacks GS. Drug-nutrient considerations in patients receiving parenteral and enteral nutrition. *Pract Gastroenterol* 2004;19:39-48.
- Mühlebach S. İlaçlar ve beslenme ürünlerinin karışımları. In: Sobotka L, editor. *Klinik Nütrisyon Temel Kavramlar Kitabı*. İkinci baskı ed. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004:263-269.
- Cohen MR. Safe practices for compounding of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(2 Suppl):14S-19S.
- Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(23):2379-2382.
- Chan LN. Drug-nutrient interactions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(4):450-459.
- White R. Defining interactions. In: White R, Bradnam V, editors. *Handbook of drug administration via enteral feeding tubes*. London: British Pharmaceutical Nutrition Group and Pharmaceutical Press, 2007:52-57.
- Kumpf VJ, Chessman KH. Enteral nutrition. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 6th Edition ed. New York: McGraw-Hill, 2005:2615-2634.
- Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(24):2347-2357.