

Prof. Dr. Gönül ŞAHİN



1973 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesini bitirdi. 1973-75 yılları arasında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi bölümünde asistan olarak çalıştı. 1975'te Hacettepe Üniversitesi Toksikoloji Anabilim Dalı'na asistan oldu. Aynı ana bilim dalında 1979'da Doktora derecesini, 1986'da Doçentlik ünvanı aldı ve 1995'te profesörlüğe yükseltildi. Halen aynı anabilim dalında öğretim üyesi olarak çalışmakta ve 1997'den beri Anabilim Dalı Başkanlığı yürütmektedir. Prof. Şahin evli ve bir çocuk annesidir.

TANIMLAR, GENEL ve TEMEL KAVRAMLAR

"Polifarmasi"-çoklu ilaç kullanımının klinikte genel ve temel amaçları; tedavi etkinliğini artırmak yan ve/veya toksik etkiyi azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak amacıyla sıklıkla uygulanır. Çok daha önemlisi sistemik patolojik durumlarda kaçınılmaz olarak başvurulur.

Ancak beklenen yararlar yanında polifarmasi uygulamaları bazen çok çeşitli mekanizmalarla etkileşmelerden kaynaklanan önemli sorunları, olumsuzlukları da beraberinde getirdiği uzun yıllardan beri klinikte saptanmıştır.

Genel olarak ilaç etkileşmeleri; bir ilacın beklenen etkisinin önceden, birlikte veya hemen sonra alınan bir veya daha çok ilaç tarafından nitel ve/veya nicel olarak değişmesi olarak tanımlanabilir. Etkileşmelerin klinik sonuçları çok çeşitlidir. Bir çok ilacı bir arada kullanmanın yukarıda

kısaca hatırlatılan ana amaçları doğrultusunda sonuçlar verebilir. Bu durum zaten planlanan, arzulanan bedettir.

Bununla birlikte **ilaç etkileşmeleri** denince esas olarak anlaşılan; sorunlar, olumsuzluklar olup klinikte özenle dikkat gerektiren ve sakınılması gereken durumdur. Özet olarak etkileşmelerin klinik sonuçları polifarmasi uygulama temel amacının aksine değişik istenmeyen şekillerde karşımıza çıkabilir:

* Tedavi edici etkinin değişmesi (Abartılı olarak artması, azalması, engellenmesi gibi)

* Çok daha fazla sayıda yan etki veya öngörülemeyen olumsuz etkilerin ortaya çıkması.

* Toksik etkilerin meydana gelmesi veya artması gibi.

ilaç etkileşmelerinin sonuçları bazen bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterebilir. Zira birçok faktör etkileşmelerin nicel ve niteliğini çeşitli boyutlarda değiştirebilir.

Bu değişiklikleri oluşturan başlıca etmenler:

- * Genetik faktörler
- * Çevresel faktörler
- * Mevcut hastalık veya hastalıklar
- * Bireyin yaşı ve alışkanlıkları (sigara, alkol, diyeti, vs.)
- * İlaçların tedavi indekslerinin geniş veya dar olması
- * Alternatif tedavi girişimlerinin bilinçsiz ve kontrolsüz yaygın uygulanması
- * Duyumlar ve çevrenin tavsiyeleri ile birden fazla ve düzensiz ilaç tüketimi

Ülkemizde maalesef doktor kontrolü ve önerisi, eczacının ilaç hakkında tavsiyelerini almadan kontrolsüz ve çoğu zaman uzun süre kullanımları çok yaygındır. Bunun yanı sıra yine son yıllarda dünyada ve Türkiye’de de bitkisel kökenli ilaç veya çay şeklinde hazırlanıp kullanılanlar dahil **alternatif tedavi** yaklaşımlarının da kişinin temel tedavisinde kullanılan ilaç veya ilaçlara paralel olarak önemli ve ürkütücü boyutlarda artarak uygulandığı bir gerçektir. Doğal kaynaklı oldukları için hiçbir olumsuz etki yapmaz fikri ve inancı tüketimlerini çok artırmakta ve ilaç etkileşmelerine yeni ama çok karmaşık boyut getirmektedir. Çoğu zaman uygulanan alternatif tedavi doktorlardan bile saklanmaktadır. Bunların satışı ve uygulamaları çoğunlukta ilaç ve etkileşme hakkında bilgisi olmayan kişilerce yapılması durumu daha da endişe verici hale çevirmektedir. Gerçekten yararları olduğu kesinlik kazanan bazı bu tip uygulamalar bazen etkileşmeler ve içerdikleri zararlı kalıntılar nedeniyle beklenmedik sağlık sorunlarına veya varolanını ağırlaştırmaya neden olabileceği gerçeği unutulmamalıdır.

Invitro ilaç-ilaç etkileşimleri (Farmasötik Etkileşmeler); vücut dışında gerçekleşen, ço-

ğunlukla uygulamadan önce veya uygulama boyunca oluşabilen genellikle fizikokimyasal kökenli geçimsizlikler veya belli koşullarda stabilitenin bozulması şeklinde görülen etkileşimlerdir. Ancak **ilaç etkileşimleri** denilince genellikle **in vivo**, yani biyolojik sistemde olanlar anlaşılır. Bunların mekanizmaları karmaşık olmakla beraber özellikleri açısından ana olarak **farmakokinetik** ve **farmakodinamik** etkileşimler şeklinde ortaya çıkarlar.

Diğer taraftan ilaç-besin etkileşmesi de önemli bir olgudur. Burada besin kavramı gıda, içerdiği nutrient (besleyici değeri olan madde-makronutrient ve eser maddeler gibi) ve nonnutrient gibi (besleyici değeri olmayan madde-indol, flavonoid gibi) gıda içeriğindeki maddeleri, diyeti destekleyici maddeler, besleyici karışımlar, ilaç ise terapötik ajanları olduğu kadar, sosyal ilaç ve alkollü (kafeinli ve diğer içecekleri) içermektedir.

Gerek ilaç-ilaç gerek ilaç-besin etkileşimleri açısından risk grupları vardır.

İlaç-İlaç ve İlaç-Besin Etkileşimleri Açısından Risk Grupları

1. Alkolikler
2. Hamileler ve süt verme döneminde olanlar
3. Laksatifleri suistimal edenler
4. Antiasit suistimal edenler
5. Kronik artritli hastalar
6. Hipertansiyon hastaları (Özellikle depresyonlu olanlar antidepresan ilaç alanlar MAO inhibitörü bir ilaç vs.)
7. Pulmoner tüberkülozlu hastalar (Vit D, niasin, vit B6 eksikliği gelişir)
8. Epileptik hastalar (Folat, vit D eksikliği gelişir)
9. Yaşlı grup

10. Bebek ve çocuklar
11. Hipersensitif yanıtı yatkın kişiler
12. Uzun süre antibiyotik kullananlar

Diyet-ilaç etkileşmeleri de *in vitro* veya *in vivo* olabilir.

Genel Oluş Özelliklerine Göre Diyet-İlaç Etkileşme Tipleri

1. Fizikokimyasal veya kimyasal *in vitro* etkileşme
2. Fizikokimyasal *in vivo* etkileşme:
Genellikle Gastrointestinal kanalda olur.

- * İlaç nutrienti adsorbe edebilir.
- * İlaç lifli gıdaya adsorbe olabilir.
- * Şelasyon olabilir.
- * Çökme olabilir.

3. Metabolik etkileşme: İlaç gıdaların içindeki nutrient ve non-nutrientlerin; veya tam tersi olarak gıda ve içerikleri ilaçların metabolizmasını değiştirerek yazgılarını etkilerler.

4. Fonksiyonel etkileşme:

- * Doku hasarı nedeniyle ilaçların ve nutrientlerin eliminasyon hızı değişebilir.
- * Renal fonksiyon bozukluğu (protein ile beslenmesi)
- * İlaçlarla intestinal mukoza hasarı olabilir ve dolayısıyla malnutrisyona neden olurlar.
- * İlaçlarla indüklenen enteropatiler (Neomisin, Kolşisin, Metotraksat neden olabilir).
- * İştahın ilaçlarla kontrol edilmesi gibi.

Genelde ilaç-besin etkileşmeleri kapsamında gerek ilacın vücuttaki kinetik yazgısı besinlerle modifiye olabildiği gibi ilaçlar aynı

şekilde besinlerin kinetik yazgısını değiştirerek başta nutrisyonel temel ve önemli eksiklikler oluşturabilirler (Biyolojik Etkileşme) ve bunların neden olduğu önemli klinik sonuçlar gözlenebilir. İlaçlarla oluşturulan ana eksiklikler:

- * Malabsorpsiyon
- * Vitamin eksikliği veya depleasyonu
- * Mineral eksikliği veya depleasyonu
- * Katabolik stres
- * Gıda alımında depresyon

Ayrıca ilaçlar besinsel durumu değerlendirme testlerini bozabilir ve analitik yöntemleri birçok mekanizma ile etkileyerek yanlış yorum, saptama ve yanlış tedavi yaklaşımlarını beraberinde getirebilir (Analitik Etkileri).

✓ Genellikle aşağıdaki faktörler ilaç ve besin etkileşmesinde önemlidir:

- * Kronik ilaç kullanımı
- * Yetersiz diyet
- * Aşırı diyet
- * Önceden hastalık hali

- Gastrointestinal Sistem Hastalıkları
- Diyabet
- Pilonik Darlık
- Sistik Fibrozis
- Kronik Pankreatit
- Çöliak Hastalığı
- Gastrektomi
- İntestinal Rezeksiyon gibi

* Artmış diyet gereksinimi (Enfeksiyonlar, cerrahi müdahale, yaş; genç veya ileri yaş)

✓ Yaşlı popülasyon ilaç-besin etkileşme sonuçları açısından risk grubudur. Çünkü;

- * Çok sayıda ilaç kullanırlar.
- * Kronik olarak ilaç kullanımı yaygındır.

- * Self-medikasyon yaygındır.
- * Uyuşmazlık yaygındır.
- * Renal ve hepatik fonksiyonlar çoğunlukla azalır.
- * Marjinal diyet alımı vardır.
- * Hastalıklar veya diyet nedeniyle mineral depleksiyonu vardır.
- * Güneşten yararlanım azdır.
- * Megavitamin kullanımı yaygındır.
- * Hafıza kaybı vardır.
- ✓ Alkolikler risk grubudur. Zira:
 - * Alkol-ilaç kullanımı ve etkileşmesi
 - * Uyuşmazlık
 - * Alkolün etkisi ile malnütrisyon
 - * OTC ilaçlar-alkol yaygın kullanılması
 - * Sedatif ve benzeri ilaçları yaygın kullanılması

✓ Genellikle; ilaç-besin etkileşmesi 3 kategoride incelenebilir.

- * Nutrisyonel durum ve diyet ilaçların etkisini absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon, itirahını (ADME'lerini) değiştirerek etkileyebilir.
- * Aksine; ilaçlar nutrisyonel durumu onların ADME ve kullanımını değiştirerek etkileyebilir.
- * İlaç-alkol etkileşimleri ve sonuçları

İlaç-ilaç ve/veya ilaç-besin etkileşmelerinin hasta için bazen zararlı ve bazen ciddi tehlikeler yaratabileceği unutulmamalıdır. İlaçların (özellikle yeni ilaçların) uygulaması sırasında ortaya çıkan yan etkilerin sadece ilacın etkisine değil, fakat hastanın aynı anda aldığı diğer ilaçlarla, hatta besinlerle etkileşmesine bağlı olabileceği olasılığını hatırlamak gerekir.

KAYNAKLAR:

1. Gilman, A.G. (1984). "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8th Edition, Pergamon Press, New York.
2. Klaassen C. D. (1996) "Cassette & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons", 5th Edition, Mc Graw-Hill Companies, New York.
3. Kayaalp, S.O. (2000). "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji" Cilt I, VIII. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara.
4. Frugh-Berman A. Herb-drug interactions- Lancet 2000; 355:134-138.
5. Williamson JS, Wyandt cm. The herbal generation: legal and regulatory considerations. Drug Topics 1999; April 19: 101-110.
6. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C et al. Unconventional medicine in the United States. N Eng./ J Med. 1993; 328: 246-252.
7. Roe, Daphne A. (1989). "Diet and Drug Interactions", Van Nostrand Reinhold, New York.
8. Hathcock, John N. (1982). "Nutritional Toxicology", Volume I, Academic Press, New York.