

**GEBE VE EMZİKLİLİK DÖNEMİNDEKİ FİZYOLOJİK SÜREÇ VE BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMİ****PHYSIOLOGICAL PROCESSES AND FOOD-DRUG INTERACTION IN PREGNANT AND LACTATION****Rukiye ERDOĞAN<sup>1</sup>, Makbule GEZMEN-KARADAĞ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Battal Gazi Toplum Sağlığı Merkezi, MALATYA, <sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA.

**ÖZET**

Gebelik ve emzicilik dönemi fizyolojik değişimlerin yoğun olarak yaşandığı bir dönemdir. Bu dönemde maternal ve fetal sağlığın korunması oldukça önemlidir. Sağlıklı beslenmenin yanında gerekli olan durumlarda ilaç kullanımı da gerekebilmektedir. Bu durum doktor tavsiyesi ve gözetimi altında olmalı ve yarar/zarar durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte besin ilaç etkileşimi dikkate alınarak bu dönemin sağlıklı bir şekilde geçirilmesi sağlanmalıdır. Bazı besinler ya da besin öğeleri, bazı ilaçlar ile aynı anda oral olarak alındığında ilacın emilimini, dağılımını ve vücutta göstereceği etkiyi değiştirebilir. Bunun tam aksine kullanılan bazı ilaçlar da kişinin beslenme durumunu etkileyerek beslenme yetersizliği oluşmasına neden olabilir. Besin ilaç etkileşimi farklı mekanizmalarla değişik organ ve sistemlerde gerçekleşmektedir. Gebelik döneminde ilacın emilimi, dağılım hacmi, plazma proteinlerine bağlanma oranı, karaciğerde metabolizasyonu ve atım miktarı değişmektedir. Gebeliğin getirdiği fizyolojik değişiklikler annenin farmakokinetik parametrelerinde çeşitli değişiklikler oluşmasına neden olmakta; bu durum anne kanından bebeğe plasenta aracılığıyla geçecek olan ilaç miktarını etkilemektedir. İlaçların gelişim bozukluğuna neden olması ilaca maruz kalınan dönem ile yakından ilişkilidir. Emzicilik döneminde bebeğini emziren anneler ilaç kullanımına dikkat etmelidir. Bebeğin karaciğerinin ilaçları yavaş metabolize etmesi, böbrek fonksiyonlarının henüz yeterince gelişmemiş olması ve ilk haftalarda plazmada ilacın proteinlere bağlanma oranının düşük olması nedeniyle ilaç dokularda yüksek konsantrasyona ulaşarak daha şiddetli etki gösterir ve bu zararlı olabilir. Gebelik ve emzicilik döneminde hiperemesis gravidarum, gestasyonel diyabet, hipertansiyon çoğunlukla görülen hastalıklardan bazılarıdır. Antihistaminikler, analjezikler, antibiyotikler, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri, beta blokerler, diüretikler ve statinler bu hastalıklarda sıklıkla kullanılmakta ve besin ilaç etkileşimine neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebe, emzikli, besin-ilac etkileşimi

**ABSTRACT**

Pregnancy/lactation period is a period characterized by intense physiological changes. The protection of maternal and fetal health during this period is very important. Besides a healthy diet, use of medicine might be required in some situations. In such situations, doctor supervision should be provided for use of medicine and benefit/harm status. Also, nutrient and drug interaction must be considered in order to get this period through healthy. Some food or nutrients might alter the absorption, distribution and effect of the medicine within body when taken orally with some specific types of medicine. Oppositely, some medicines could also interact with the food and cause insufficient nutrition to occur. Physiological changes brought by pregnancy causes variations in parameters of pharmacokinetics of mother, and this situation affect the amount of medicine to pass to the baby via placenta. Mothers who breastfeed their babies in their pacifier periods must be careful about use of medicines. Slow metabolization of medicines in liver, insufficient development level of kidneys and low level of attachment in plasma to medicines in baby's body, medicine might reach high concentrations within tissues and that causes the medicine to show stronger effect, which could harm the baby. Hyperemesis gravidarum, gestational diabetes, hypertension are some of the diseases which are commonly seen in pregnancy and lactation period. Antihistamines, ACE inhibitors, beta blockers, statins are frequently used against these diseases and they show various effects depending on the nutrient-medicine interaction they cause.

**Key words:** Pregnancy, lactation, food-drug interaction

**İletişim/Correspondence:**

Doç. Dr. Makbule GEZMEN-KARADAĞ  
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beşevler/ANKARA

**E-posta:** mgezmen@gazi.edu.tr  
**Geliş tarihi/Received:** 04.02.2016  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 24.02.2016

## GİRİŞ

İlacın besinlerle olan fiziksel, kimyasal, fizyolojik ve patofizyolojik ilişkisinden veya beslenme durumundan kaynaklanan çeşitli etkileşimleri olmaktadır (1). Besin-ilaç etkileşimi olarak bilinen bu durum ilacın beklendiği şekilde etki göstermesini engelleyebilir ve ilacın yan etkiler oluşturmaya neden olabilir (2).

Bazı besinler ya da besin öğeleri, bazı ilaçlar ile aynı anda oral olarak alındığında ilacın emilimini, dağılımını ve vücutta göstereceği etkiyi değiştirebilir. Bunun tam aksine kullanılan bazı ilaçlar da kişinin beslenme durumunu etkileyerek beslenme yetersizliği oluşmasına neden olabilir (3).

Besin ilaç etkileşimi farklı mekanizmalarla değişik organ ve sistemlerde gerçekleşmektedir (Şekil 1) (4).

### Şekil 1. Besin ilaç etkileşiminin gerçekleştiği yerler ve mekanizması (4)

Etkileşim Yeri	Sonuç	Etkileşim Mekanizması
Gastrointestinal lümen	Biyoyararlanımı azalır	Fizikokimyasal reaksiyon ve inaktivasyon
Gastrointestinal mukoza	Biyoyararlanım değişir	Taşıyıcı ve/veya enzim fonksiyonunun değişmesi
Sistemik dolaşım veya dokular	Dağılımı ve/veya etkileri değişir	Taşıyıcı, enzim veya diğer fizyolojik fonksiyonların değişimi
Atım organları	Klirensi değişir	Antagonizm, eliminasyonda modülasyon

## I. GEBELİK DÖNEMİ

Gebelik dönemi; var olan kronik hastalıklar, bazı şikayetler veya gebelikle birlikte yeni gelişen durumlar nedeniyle çeşitli ilaçların yaygın olarak kullanıldığı bir dönemdir. Gebelik döneminde gastrik boşalma yavaşlar ve gastrointestinal geçiş süresi uzar; bu durum ilacın emilimini etkiler (5). İlacın dağılım hacmi artar, plazma proteinlerine bağlanma oranı azalır. Bazı ilaçların karaciğerde metabolizasyonu artar. Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon ve kreatinin klirensi artmasıyla birlikte ilaç atım miktarı etkilenir (6).

Gebeliğin getirdiği fizyolojik değişiklikler annenin farmakokinetik parametrelerinde çeşitli değişiklikler oluşmasına neden olmakta; bu durum anne kanından bebeğe plasenta aracılığıyla geçecek olan ilaç miktarını etkilemektedir (7). Plasenta gelişmekte olan fetüs için oldukça önemlidir. Tüm besin ve atık ürünlerin geçmesi için gereken yarı geçirgen bir yapısı bulunmaktadır (8). İlaçların çoğu konsantrasyon derecesine göre pasif difüzyonla geçmesine rağmen çeşitli faktörler ilaçların plasentadan geçme durumunu etkilemektedir. Plasentadan geçebilen ilaçlar genellikle lipofilik, maternal kanda iyonize, düşük moleköl ağırlıklıdır (<600 daltons) ve proteine bağlanma afinitesi yüksek değildir (7).

İlaç transferini ise özellikle plasentanın değişen membranı, yüzey alanı, kalınlık ve fetal kapillerlerdeki kan basıncını etkilemektedir (7). Hamilelik döneminde alınan ilaçlar direk fetüs üzerine etki ederek fetotoksositeye neden olmaktadır. Plasenta fonksiyonları üzerine etki ederek vazokonstrüksiyon sonucu anne ve bebek arasındaki besin ve oksijen alışverişini engellemektedir. İlaçlar, uterus üzerine etki ederek uterus kasını kasıp fetüs üzerine indirek etki yapmaktadır (6).

İlaçların gelişim bozukluğuna neden olması ilaca maruz kalınan dönem ile yakından ilişkilidir. Gebelik dönemi embriyonik ve fetal gelişim açısından dönemlere ayrılır:

Preembriyonik Dönem: 18 gündür, “ya hep ya hiç” prensibini içerir. Bu dönemde ilaca maruz kalınması kalıcı hasar oluşturacak düzeyde ise embriyonun ölümüne neden olur (6).

Embriyonik Dönem: Teratojenite açısından en hassas olan dönemdir. Bu dönemde hücreler doku ve organ meydana getirmek için farklılaşırlar. Nöral plağın oluşmasından damağın kapanmasına kadar 18-21. günden başlayıp 55-60. güne kadar olan 36 günlük bir periyodu kapsar. Bu dönem içerisinde teratojen bir maddeye maruz kalınması embriyoda organ defektlerine neden olur. Teratojenik ilacın alındığı günde oluşumu en aktif olan organ ya da yapının deformasyona uğraması en fazladır. Gebeliğin bu döneminde alınan belirli bir ilaç alındığı güne göre farklı yerlerde deformasyon yapar (6).

Fetal Dönem: Organogenezden sonra gelen ve doğuma kadar olan dönemdir. Bu dönemde ilaca maruz kalınması organların büyümesinde ve fonksiyonlarında bozukluk yapabilir (6).

Doğuma Yakın Günler ve Doğum Eylemi: Bu dönemde ilaçların fetüs üzerindeki etkisi geçicidir ve teratojenik etki sayılmaz (6).

Birçok ilacın fetal dolaşıma girmesi için plasentayı geçmesi gerekir ve maruziyet zamanlaması zarar üzerinde kritik bir rol oynamaktadır. İlaçlar teratojen etki ve kötü fetal etkiler olarak iki farklı yoldan hasara yol açar (7).

Teratojenite; gebeliğin herhangi bir döneminde etkilenme sonucu, doğum esnasında veya doğumdan sonra fark edilen morfolojik, biyokimyasal veya davranışa ait her türlü bozukluğa denir. Fetüsün büyüme ve gelişmesinde anomalilere yol açan fiziksel, kimyasal ve canlı etkenlere teratojen denir (6). Teratojenler doku gelişimi ve organ oluşumunda anomalilere ve gebeliğin erken sonlanmasına neden olur. Çoğu teratojenik etki konjenital kalp anomaliliği, nöral tüp defekti, yarık dudak veya damak ve ölü doğuma neden olur (5). Doku veya organ oluşumundan sonra teratojen fetüsü etkilerse gebelik doku veya organ disfonksiyonu ile sonuçlanır. Bazı örnekler doğum sonrası adaptasyonda zorluk, elektrolit anormallikleri ve değişmiş glukoz metabolizmasını içerir. Olumsuz fetal etkilere neden olabilen ilaçlara örnek olarak bazı antipsikotik, antidepresan ve opioid ilaçlar verilebilir (7).

Az sayıda ilacın teratojenitesi bilinmektedir. Doğum kusurlarının yalnızca %2-3' ünün ilaçlarla ilgili olduğu %97-98' inin diğer nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir (7). Teratojenik etki; embriyonik ve fetal gelişim, annenin patofizyolojik özellikleri ve embriyonun genetik özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olarak meydana gelir (6).

## **II. EMZİKLİLİK DÖNEMİ**

Emzıklilik döneminde kısa süreli ilaç kullanımı durumunda anne bebeğini emzirmemekte fakat annenin süt üretimine devam etmesi için pompa kullanarak sütünü sağması önerilmektedir. İlaç kullanma durumu bittikten sonra bebeği emzirmeye devam edebilir (7). Emzıklilik döneminde bebeğini emziren anneler ilaç kullanımına dikkat etmelidir. Bebeğin karaciğerinin ilaçları yavaş metabolize etmesi, böbrek fonksiyonlarının henüz yeterince gelişmemiş olması ve ilk haftalarda plazmada ilacın proteinlere bağlanma oranının düşük olması nedeniyle ilaç dokularda yüksek konsantrasyona ulaşarak daha şiddetli etki gösterir ve bu zararlı olabilir (6).

Anne sütü alan bebekte en önemli faktör annenin serumundaki ilaç miktarıdır. Daha sonra süte serumdan ilaç transferini etkileyen özellikler dikkate alınmalıdır. Bunlar; molekül ağırlığı, proteine bağlanma afinitesi ve lipit çözünürlüğüdür. Maksimum konsantrasyon zamanı ve ilacın yarılanma ömrü de besleme sırasındaki sütte ne kadar ilaç bulunacağına rol

oyunur. Biyoyararlanım emzirmeye uyumun belirlenmesinde önemli bir husustur. İlaç zayıf biyoyararlanıma sahip ise anne sütü ile uyumlu olarak kabul edilebilir (6).

Emzirilen bebeğe geçecek ilaç miktarını belirleyen faktörleri üç gruba ayırabilir. Anneyle ilgili faktörler sütün içeriği( özellikle asitliği), meme kan akımı ve annenin ilaç metabolizmasıdır. İlaçla ilgili faktörler molekül ağırlığı, pKa, proteinlere bağlanma, yağda çözünürlük, doz-doz aralığı ve formülasyonudur. Bebekle ilgili faktörler ise tüketilen süt miktarı, yüksek gastrointestinal pH, değişmiş gastrointestinal flora, uzamış gastrointestinal geçiş zamanı, azalmış safra tuzu-pankreas enzimleri, ilaçların neonatal proteinlere karşı düşük afinitesi, fazla oranda vücut suyu-ekstrasellüler sıvı hacmi, düşük hepatik ve renal eliminasyondur (6).

### **III. GEBE VE EMZİKLİLİK DÖNEMİNDE SIK GÖRÜLEN HASTALIKLAR VE KULLANILAN İLAÇ TÜRLERİ**

#### **A. Hipertansiyon**

Hipertansif bozukluklar gebelerin yaklaşık %6' sını etkilemektedir (9). Emboli (%20), kanama (%17) ve gebeliğe bağlı hipertansiyon (%16) gebeliğe bağlı ölümlerin en önemli üç nedenidir (10).

Gebelikte hipertansif bozukluklar, etiyolojik olarak tümüyle farklı iki gruba ayrılmaktadır. Birincisi, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile düzelen, “gebeliğin neden olduğu hipertansiyon”, ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce varolup gebeliğe eşlik eden “kronik hipertansiyon”dur. Gebeliğin hipertansif hastalıkları da bozulmuş uteroplazental dolaşımı ve buna bağlı intrauterin büyüme geriliği ile ilişkilidir (8). Beta blokerlerden atenolol, metoprolol, propranolol, vazodilatörlerden amilodipin, hidralazin hamilelik dönemi hipertansiyonda yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (11). ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 (AT2) reseptör blokerleri kullanılmaz. Pre-eklampsi ve eklampsi varlığında magnezyum sülfat verilebilir (12).

#### **B. Kalp Hastalıkları**

Gebelikte kalp hastalığı anne ve bebek için yüksek risk oluşturur. Gebeliklerin % 1-3'ünde kalp hastalığı mevcuttur (13).

Gebelikte önemli hemodinamik değişiklikler meydana gelir. Gebelikte atım hacmi ve kalp hızının artması sonucunda kalp debisi %30-50 oranında artar. Kalp hastalığı olan

gebelerde özellikle doğum ve erken postpartum dönemde anne için risk belirgin olarak artmaktadır (14). Çoğu gebede postpartum dönemde kalp yetmezliği tablosu gerilemekte ve ortadan kaybolmaktadır. Tedavide beta-blokerler ilk sırada yer alır. Bunun dışında digoksin ve diüretikler de kullanılabilir. ACE inhibitörleri ve AT2 reseptör blokerleri gebelikte kontrendikedir, fakat postpartum dönemde kullanılabilir, emzirmeye engel değildir. Bunun dışında antikoagülan tedavi (lüzum halinde), antiaritmikler, çok odacıklı piller, AICD (automated implantable cardioverter defibrillator) ve kardiyak transplantasyon uygulanabilir (15).

Kalp hastalığı olan ve olmayan gebelerde maternal ve fetal sonuçların kıyaslandığı çalışmada dikkatli takip ile kardiyak hastalığı olan gebelerde maternal ve fetal sonuçların kardiyak hastalığı olmayan gebelerden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (16). Kalp hastalığı olan gebelerde yapılan çalışmada ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinin ilk trimesterde kullanıldığında önemli bir teratojen olmadığı gösterilmiştir (17). Statin kullanan 249 gebe ve kullanmayan 249 gebe ile yapılan çalışmada statinlerin teratojenik etkisi gözlenmemiştir (18).

### **C. Hiperemesis Gravidarum**

Bulantı-kusma tüm gebeliklerin %70-85' inde meydana gelen yaygın bir sorundur (19). Antiemetik ilaçlar bu gebelerin %10-15' inde görülen belirtiler için kullanılmaktadır (20). Yaygın olarak reçete edilen antiemetikler promethazine ve ondansetrondur. Antiemetiklerin yanısıra pridoksin ve steroid lüzum halinde kullanılabilir. Üç haftadan uzun süren bulantı kusma varlığında tiamin replismanı yapılmalıdır (21).

Levy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gebelikte antiemetik kullanımının yan etkisi veya obstetrik sonuçları gözlenmemiştir. Hiperemesis gravidarumda ondansetron ve metoklopramide karşılaştırılması için yapılan çalışmada her iki ilacında benzer etkiler gösterdiği ancak genel olarak yan etkiler açısından ondansetronun daha iyi olduğu görülmüştür. Fakat metoklopramide ondansetrondan daha ekonomik ve antiemetik olarak daha makul bir seçimdir (22).

### **D. Gastroözofageal Reflü**

Mide ekşimesi tüm gebelerin yaklaşık %30-50'sinde gözlenmektedir. H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve omeprazole dirençli semptomları olan hastalarda kullanılmaktadır. Peptik

ülser tedavisinde konvansiyonel tedaviye alternatif olarak proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır. Antiasitler ve sükralfat gebelikte kullanılabilen diğer ilaçlar arasındadır (7).

Gebelikte proton pompa inhibitörleri kullanımının güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmada proton pompa inhibitörlerinin, gebelerde büyük bir teratojenik riski olmadığı gösterilmiştir (23).

## **E. Anemi**

Sağlıklı normal gebelerde plazma hacim artışına (%50) bağlı fizyolojik veya dilüsyonel olarak tanımlanan anemi görülebilmektedir. Hematokrit değerleri azalır; hematokrit seviyeleri geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde belirgin düşer. Gebelikte aneminin en sık nedenleri demir eksikliği ve akut kan kaybıdır (24).

Gelişmiş ülkelerde anemi, preterm doğum, prematüre membran rüptürü, enfeksiyonlar ve fetal gelişme geriliği ile ilişkilendirilmiştir (25). Yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı, konsantrasyon azlığı ve düşük entelektüel kapasite gibi gebelikte fizyolojik olarak görülebilen semptomlar aneminin semptomlarından net ayırt edilemeyebilir (24).

Folat eksikliği nöral tüp defektine neden olabileceğinden dolayı günlük replasman yapılmalıdır. Gebelikte vitamin B<sub>12</sub> eksikliği de sık görülen anemilerdendir. Bu nedenle dikkat edilip tedavisi yapılmalıdır (26).

## **F. Gestasyonel Diyabet**

Gestasyonel diyabet (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (27). Gebelik sırasında büyüme hormonu ve kortizol düzeylerindeki artış, insan plasental laktojen hormonunun (HPL) varlığı, plasentadan insülinaz salınımı ve artmış östrojen ve progesteron düzeyleri nedeniyle insülin direnci görülme ihtimali artar. Annenin artmış adipoz depoları, egzersiz kısıtlanması ve artmış enerji alımı da glukoz intoleransına zemin hazırlamaktadır (28).

Genellikle GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24–28. haftaları arasında yapılmaktadır. Çünkü bu haftalar arasında gebeliğin diyabetojenik etkileri ortaya çıkmıştır ve anne ya da bebekte görülebilecek etkileri tedavi edebilmek için yeterli süre mevcuttur (27).

Diyet ve egzersiz tedavisi yeterli olmadığında insülin tedavisine geçilir. Gebelerde tedavide kristalize insülin ve NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insülin kullanılmaktadır.

İnsülin lispro ve insülin aspartın gebelikte kullanımı FDA (Gıda ve İlaç Kurumu- Food and Drug Administration) tarafından B kategorisine yükseltilmiştir. Uzun etkili analogların (glargine ve detemir) gebelikte kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve halen önerilmemektedir (29). Oral antidiyabetiklerin pek çoğu plasentadan geçtiği için gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Ancak gliburidin plasentadan geçmediği gösterilmiş ve gebelerde kullanımı ile ilgili olarak çalışmalar devam etmektedir (28).

Hamilelik süresince diyabetik annenin metabolik kontrolü dikkatli yapılmalıdır. Fetal ağırlık artışı dengelenerek perinatal ölümler azaltılabilir. Buna rağmen diyabetik anne bebeğinde beklenen diğer bulgular önlenemeyebilir (30).

Diyabetli gebelerde tedavide insüline ek olarak metformin eklenmesinin etkisini incelemek için yapılan çalışmada; tedavisine metformin eklenen gebelerin glisemik kontrolü daha iyi sağlanmış, hastanede kalma süresi azalmış, maternal ve neonetal hipoglisemi sıklığı ile neonatal solunum sıkıntısı azalmıştır (31).

#### **IV. GEBE VE EMZİKLİLİK DÖNEMİNDE KULLANILAN İLAÇ GRUPLARININ BESİNLERLE ETKİLEŞİMİ**

##### **A. Antihistaminikler**

Soğuk algınlığı ve alerji semptomlarını düzeltmek veya hafifletmek için kullanılır. Bu ilaç grubu, iştah artırabilir ve ağırlık kazanımına yol açabilirler (32). Brompheniramine, cetirizine ve chlorpheniramine bu ilaçlara örnek olarak verilebilir. Bu ilaçların alkolle beraber alınması ilacın neden olduğu uyku halini artırabilir (2). Sedatif otlarla (melisa, kava kava, haşhaş vb.) alınmasından kaçınılmalıdır çünkü beraber alındığında ilacın sedatif etkisini artırıp ciddi uyuşukluklara neden olabilir (33).

##### **B. Analjezikler**

Yaygın olarak kullanılan ilaçlardır ve çoğunlukla mide tahrişine neden olurlar (32). Asetaminofen yaygın kullanılan bir analjeziktir. Alkolle beraber kullanıldığında karaciğer hasarına neden olabilme riski artar (2).

##### **C. Antibiyotikler**

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (32). Folik asit, biotin, B kompleks vitaminleri ile K vitaminini azaltmakta ve *Lactobacillus acidophilus*'u yok



etmektedir. Mineral takviyeleri (magnezyum, kalsiyum, çinko, demir, selenyum, iyot) ilaca bağlanma ve emilimin azalması gibi nedenlerden dolayı antibiyotiklerden iki saat sonra alınmalıdır (33).

Penisilin ve eritromisin gıda ile alındığında mide asidi tarafından yok edilir. Bundan dolayı bu ilaçların boş mideye alınması gerekir. Ancak besinler ile alındığında da besin ilacın yapmış olduğu mide tahrişini önler (32). Önemli gastrointestinal şikayetler olduğunda ilacın farmakokinetiği değiştirilerek gıdalarla verilebilir. Süt ürünleri alımından öncede ilacın alımına dikkat etmek gerekir (34).

#### **D. ACE İnhibitörleri**

ACE inhibitörleri hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin yönetiminde kullanılır. ACE inhibitörleri vücuttaki potasyum miktarını arttırabilir. Bunu Aldosteron üretimini bloke etmesi ile sağlamaktadır. ACE inhibitörü alan hastalar, bu ilaçların hiperkalemiye neden olmasından dolayı potasyum alımına dikkat etmelidir. ACE inhibitörlerinin biyoyararlılığı genel olarak gıda ile birlikte alındığı zaman veya antasitler ile birlikte alındığı zaman azalabilir, bunun nedeni gastrik boşalmada azalma ve gastrik Ph'ında yükselme olabilir. Bu ilaç grubuna captopril, enalapril, lisinopril, moexipril, quinapril ve ramipril örnek olarak verilebilir. Captopril ve moexipril kullanımı yemeklerden bir saat önce olmalıdır. Muz, portakal ve koyu yeşil yapraklı sebzeler fazla miktarda potasyum içerdiğinden bu ilaçlarla birlikte almaktan kaçınılmalıdır (2).

#### **E. Beta Blokerler**

Beta Blokerler kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (35). Acebutolol, Atenolol, Esmolol, Metoprolol, Nadolol, Pindolol, Propranolol, Carvedilol beta blokerlerden bazılarıdır (2).

Bevantolol ve metoprolol “sustained release” formunun uygulanmasında ve propranolol “sustained release” formunda uygulandığında biyoyararlılığı ve timolol’ün biyoyararlılığı gıdalar ile birlikte alınması tarafından etkilenmemektedir (36). Metroprolol, yüksek proteinli diyet ile ilişkili klinik etkisi olmadan biyoyararlılığında artma görülmektedir (37).

Gıda alımı özellikle de yüksek proteinli diyetler ile birlikte propranol uygulanması ile propranolol’ün biyoyararlılığı artmaktadır. Bununla birlikte klinik bir etkisi rapor edilmemiştir. Diğer diyetler (yüksek karbonhidratlı ve düşük proteinli diyetler), propranolol

biyoyararlılığını değiştirmemektedir (38). McLean ve ark. yüksek proteinli, yüksek karbonhidratlı öğünü ve açlık durumunda propranolol uygulanmasında, katılımcılarda ilaç biyoyararlılığını karşılaştırmışlardır. Yüksek protein veya yüksek karbonhidratlı bir öğün ile birlikte propranolol ilacının uygulandığında, bu ilacın plazma maruziyetinde ve Cmax ile AUC değerlerinde artma rapor edilmiştir (39). Ek olarak propranolol ve sarımsağın aynı andan alınmasının klinik bir etkisi olmadan biyoyararlılığı arttırdığı görülmüştür (40).

Portakal suyu içerdiiği hesperidin ile celiprolol'un düşük intestinal emiliminden sorumlu olabileceği düşünölmektedir (41). Farklı olarak celiprololün portakal suyu ile birlikte alımında muhtemel mekanizma olan bağırsaklarda transporterin işlevinde değişiklik ve pH değişiklikleri ile biyoyararlılığı azalabilir (42).

## **F. Diüretikler**

Diüretikler fazla miktarda idrar atılımını sağlar ve yüksek kan basıncı ve sıvı birikiminin tedavisinde kullanılır. Bazı diüretikler potasyum, magnezyum, sodyum gibi minerallerin idrarla atımına neden olur (32). Bumetanide, furosemide ve hydrochlorothiazide bu ilaçlara örnek olarak verilebilir (2). Hidroklorotiyazid (HCTZ) magnezyum, folik asit, B6 vitamini, çinko ve koenzim Q10 azalmasına neden olur. Birçok bitkinin (akdiken, karahindiba kökü, ginseng, meyan kökü vb) bu ilaç grubuyla kullanımı kontraendikedir. Tiazide diüretikleri böbreklerdeki etkisinden dolayı kalsiyumun idrarla kaybını azaltır. İnsanlar bu ilacı alırken 400 mg/gün den fazla kalsiyum, 400 IU/gün den fazla D vitamini alımından kaçınılmalıdır (33).

## **G. Statinler**

Statinler LDL-K üretim hızını düşürerek kolesterolü düşürmektedir. Bazı statinler HDL-K miktarını artırarak felç ve kalp krizi risklerini düşürebilir. Atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin bu grupta olan ilaçlardır. Bazı statinler akşam yemeğiyle alındığında daha hızlı metabolize olmaktadır. Atorvastatin, lovastatin ya da simvastatin alındığında günde 1 lt' den fazla greyfurt suyu içilmemelidir. Yüksek miktarda alınan greyfurt suyu statinlerin aktivitesini artırır ve yan etki oluşmasına neden olur (2).

Orta yağlı kahvaltı, atorvastatinin intestinal emilim hızını azaltmaktadır. Atovastatinin akşam öğünü ile birlikte verilmesi, akşam öğünden sonra uygulanmasına göre; Cmax değerini %25 azaltmıştır ve Tmax değerimi %30 azaltmıştır. Gıdalar üzerindeki farmokinetiği

aksine, atorvastatinin akşam öğününden sonra veya birlikte uygulanmasının LDL kolesterolü benzer azalttığı görülmüştür (43).

## KAYNAKLAR

1. Boullata JI. An introduction to drug-nutrient interactions. In: Boullata, Joseph I, Armenti, Vincent T editors. Handbook of drug-nutrient interactions, second edition, published by Humana, New York 2010 p:3-25.
2. FDA. Avoid food-drug interactions. A guide from the National Consumer League and U.S. Food Administration Avoid Food-Drug Interactions 2013. Date: 28.11.2014 Available:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/GeneralUseofMedicine/UCM229033>
3. Alphan E, Baş M, Baysal A, Merdol TK, Kızıltan G, Pekcan G. ve ark. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, 1. Baskı, Hatiboğlu Yayınları, Ankara 2013.
4. Boullata JI, Hudson ML. Drug-nutrient interactions: A broad view with implications for practise. Acad Nutr Diet. 2012; 112(4): 506-517.
5. Buhımschı CS, Weiner CP. Medication in pregnancy and lactation part 1. Teratology. Obstet Gynecol. 2009; 113(1):166–188.
6. Uydeş S, Çarçak N. Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı. Güvenli annelik ve gebelik. Meslek İçi sürekli Eğitim Dergisi. 2008; 47-59.
7. Burkey B, Holmes A. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013; 18(3):247–258.
8. Özcan T, Akçay B, Seyis S. Gebelikte hipertansiyon ve antihipertansif tedavi. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci. 2007; 19: 56-67.
9. Pova AM, Costa F, Rodrigues T, Patrício B, Cardoso F. Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal. Hypertens Pregnancy. 2008; 27: 279-284.
10. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA. et al. Pregnancy-related mortality surveillance–United States, 1991–1999. MMWR Surveill Summ. 2003; 52:1–8.
11. Thomas R, Easterling M. Pharmacological management of hypertension in pregnancy. Seminars in Perinatology. 2014; 38(8): 487–495.
12. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1):CD002252
13. Arafeh JM, Baird SM. Cardiac disease in pregnancy. Crit Care Nurs. 2006; 29: 32-52.
14. Mabile WC, Disessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 849-56.
15. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC. et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 2001; 104: 515-21.

- 16.Köşüş A, Köşüş N, Açıkgöz N, Çapar M. Kalp hastalığı olan ve olmayan gebelerde maternal ve fetal sonuçlar açısından bir fark var mı? Genel Tıp Derg. 2008; 18(2): 55-60.
- 17.Shechtman S, Cıtrın O, Halberstadt Y, Pekarsky VF, Wajenberg R, Arnon J. et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Reproductive Toxicology. 2011; 31: 540–545.
- 18.Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B. et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. BJOG. 2013; 120: 463–471.
- 19.Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 2011; 40: 309.
- 20.Anderka M, Mitchell A, Louik C, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012; 94: 22-30.
- 21.Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, GOrodischer R. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. Dig Dis Sci. 2012; 57: 699-705.
- 22.Abas M, Tan P, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 2014; 123: 1272–9
- 23.Cıtrın O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, Tonningen MR, Clementı M. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 269–275.
- 24.Yıldız Y, Yapar E. Maternal anemia in pregnancy. The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology. 2012; 9 (35):1456- 1459.
- 25.Kadyrov M, Kosanke G, Kingdom J, Kaufmann P. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women. Lancet. 1998; 352(9142): 1747-9.
- 26.Ebrahim SH, Kulkarnı R, Parker C, Atrash HK. Blood disorders among women: implications for preconception care. Am J Preventive Medicine. 2010; 38: 459-67.
- 27.Turok D, Ratcliffe S, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician. 2003; 68: 1769–72.
- 28.Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Pridhoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171: 653–60.
- 29.Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İ. Gestasyonel diyabetes mellitus tanı ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi. 2009; 26: 134-138.

30. Akarsu S, Kurt A, Kurt N, Yılmaz E, Aygün D. Diyabetik anne bebeğinde klinik ve laboratuvar bulguları. *Fırat Tıp Dergisi*. 2008; 13(3): 199-204.
31. Ibrahim M, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289:959–965.
32. Bobroff B, Lentz A, Turner ER. Food/drug and drug/nutrient interactions: what you should know about your medications. *Univ. Florida IFAS Extens*. 2009; 1-10.
33. Nutritional Solutions. Wallace J, Gerencser M, Surley P. Drug-nutrient depletions and known interactions. *Nutritional Solutions*. Date: 28.11.2014
- Available: [http://www.nutritional-solutions.net/images/phocadownload/Rx\\_DepleteInteractions.pdf](http://www.nutritional-solutions.net/images/phocadownload/Rx_DepleteInteractions.pdf)
34. McCabe B, Frankel E, Wolfe J. Monitoring nutritional status in drug regimens. In: McCabe B, Frankel E, Wolfe J editors. *Handbook of food-drug interactions*, published by CRC, New York 2003 p: 77-104.
35. Ndefo UA, Auer J, Poon I, Erowele GI, Eaton A. Cardiovascular drugs. In: Mozayani A, Raymon L editor. *Handbook of drug interactions: a clinical and forensic guide*, second edition, published by Humana, New York 2012 p: 285-384.
36. Toothaker RD, Randinitis EJ, Nelson C, Kinkel AW, Goulet JR. The influence of food on the oral absorption of bevantolol. *J Clin Pharmacol*. 1987; 27: 297-9.
37. Wang BO, Semple HA. Inhibition of metoprolol metabolism by amino acids in perfused rat livers. Insights into the food effect? *Drug Metab Dispos*. 1997; 25: 287-95.
38. Semple HA, Xia F. Interaction between propranolol and amino acids in the single-pass isolated, perfused rat liver. *Drug Metab Dispos*. 1995; 23: 794-8.
39. Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of Saxagliptin in Healthy Subject, Chirag G. Patel, PhD, Jenny Zhang, Li Li, Lara Gooding, Robert Croop, Tong Li and David W. Boulton, *Clin Pharm*. 2010;50: 1211-1216
40. Asdaq SM, Inamdar MN. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (*Allium sativum*) in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 824042.
41. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol, Lilja JJ, Raaska K Neuvonen PJ. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(6):659-63.
42. Uesawa Y, Mohri K. Hesperidin in orange juice reduces the absorption of celiprolol in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2008; 29: 185-8.
43. Lennernäs H. Clinical Pharmacokinetics of Atorvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42 (13): 1141-1160