Besin Destek Ürünleri ve İlaçlarla Etkileşimleri: Vitamin ve Mineraller

Tuba KARAARSLAN[1], Elif ÖZDEMİR[2], Sıdıka SUNGUR[2]

[1] Merck İlaç Ruhsatlandırma Departmanı, İstanbul, Türkiye
[2] İYYÜ, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Besin destekleri; vitaminler, mineraller, karbonhidratlar, amino asitler, lif, esansiyel yağ asitleri, çeşitli bitkiler, besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin ekstreleri gibi konsantre besin kaynaklarıdır. Kapsül, tablet, pastil, toz ya da sıvı vb. farmasötik dozaj formlarında pazarlanmaktadır. Diyeti desteklemek amacıyla kullanılırlar, ancak besin değildirler ve hastalıkların tedavisi için de kullanılmazlar. Besin desteği üreticileri mevzuata uygun güvenli ürünler üretmekle yükümlüdürler. Ülkemizde, üretim onayı Tarım ve Köy İşleri Bakanlığının yetkisindedir, teftiş ve denetimden ise Sağlık Bakanlığı sorumludur. Dünyada besin desteği kullananların sayısı sosyal medya ve internetten pazarlamanın da etkisi ile son yirmi yılda artış göstermiştir.

Besin destekleri, sağlık için yararlıdır, ancak reçeteli veya tezgah üstü ilaçlarla etkileşebilirler. Bu farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler, ilacın emilimini azaltarak ya da klirensini azaltarak veya artırarak farmakolojik etkisini değiştirebilir. Terapötik indeksi dar olan ilaçların kullanılması, ileri yaş, yetersiz böbrek ve karaciğer fonksiyonu daha ciddi sonuçlara yol açan risk faktörleridir.Bu etkileşimlerin önlenmesi için, hastalar hekim ve eczacılarına kullanmakta oldukları besin destekleri hakkında bilgi vermelidirler.

Bu makalede vitamin ve mineral desteklerinin fonksiyonları, eksiklikleri, günlük ve tolere edilebilen dozları, toksik etkileri ve yaygın ilaç etkileşimleri derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Besin destekleri, mevzuat, vitaminler, mineraller, ilaç etkileşimleri.

Dietary Supplements and Their Interactions with Drugs: Vitamins and Minerals

Abstract

Dietary supplements are concentrated sources of nutrients such as vitamins, minerals, carbohydrates, amino acids, fibre, essential fatty acids, various plants, materials of herbal and animal origin, extracts of bioactive or similar materials with a nutritional and physiological effect.They are marketed in pharmaceutical dosage forms such as capsules, tablets, pastilles, powders or liquids etc.They are used to supply one's diet but they are not considered as food and not used to treat or prevent diseases also. Manufacturers of dietary supplements are responsible for manufacturing safe products that meet all the requirements of regulations. In Turkey, approval of dietary supplement production is under the competency of The Ministry of Agriculture and Forests, although Ministry of Health is responsible for controlling marketed products.The number of people using dietary supplements has increased over the last twenty years worldwide with the help of social media and online marketing.

Dietary supplements are beneficial for health, however they can interact with prescribed or over the counter medications. These pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions may alter pharmacologic effects of drugs, by decreasing their absorption, inhibiting or inducing their clearance. The use of medications with narrow therapeutic indexes, older age and inadequate kidney or liver function are risk factors for more serious consequences. In order to prevent these interactions, patients should inform their physicians and pharmacists about supplements they are using.

In this article, functions, deficiencies, daily and tolerable doses, toxic effects and common drug interactions of vitamin and mineral supplements are discussed.

Key words: Dietary supplements, regulations, vitamins, minerals, drug interactions.

Sorumlu Yazar: Sıdıka Sungur
E-mail: sidika.sungur@yeniyuzyil.edu.tr

GİRİŞ

Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanımı gittikçe yaygınlaşan besin destekleri "normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler" olarak tanımlanmaktadır (1).

Tekli ya da çoklu bileşenlerden oluşan bu ürünler, bileşim ve karakteristikleri yönünden oldukça farklı olabilmektedirler. Özellikle, bitkisel kaynaklı besin desteklerinin içerikleri, bitkinin kaynağı, hasat mevsimi ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Mevzuat

Ülkemizde gıda takviyeleri ile ilgili ilk düzenleme 1923 yılında yayınlanan gıda ve gıda takviyeleri mevzuatı ile yapılmıştır. 1930 da 1593 Sayılı Umumi Hıfzıssıha Kanunu'nda denetim ile ilgili maddeler yer almıştır. 1923-1983 döneminde sağlık yönünden kontrollar Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının teftiş ve denetimine, kalite ve teknolojik kontrolları Tarım Bakanlığına, dış ticaret kontrolleri ise Sanayi ve Ticaret Bakanlığına verilmiş, 1983-1995 döneminde yetkiler Tarım ve Köy İşleri Bakanlığında toplanmıştır.1995-2004 döneminde ruhsatlandırma ve tüm denetim yetkileri Sağlık Bakanlığı ile Tarım ve Köy İşleri Bakanlığınca paylaşılmış (2,3), 2004 tarihli 5179 (4) ve 2010 tarihli 5996 sayılı (5) kanunlar ile takviye edici gıdaların üretim, ithalat, ihracat ve denetimine ilişki usul ve esasların Tarım ve Köy İşleri Bakanlığınca belirleneceği hükme bağlanmıştır. Mayıs 2013 te çıkan takviye edici gıdaların ithalatı, üretimi, işlenmesi ve piyasaya arzına ilişkin yönetmelik (6) ile takviye edici gıda komisyonu kurulmuş ve Bakanlıkça belirlenen bitki listesinde pozitif olarak belirtilen ve tek bir bitkiden oluşan veya ilgili mevzuatında limitleri belirlenmiş olan tek bir bileşenden oluşan takviye edici gıdaların dışında ithal edilecek, üretilecek, işleme tabi tutulacak ve ilgili mevzuatında kullanımına izin verilen bileşenlerden oluşan ürünün takviye edici gıda olup olmadığının kararını vermek ve risk değerlendirmesini yaparak değerlendirme sonucunu Bakanlığa sunmak ile görevlendirilmiştir. Ağustos 2013 te yayınlanan 2013/49 no.lu Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'nde (7) takviye edici gıdalarda kullanılan vitaminler ve minerallerin listesi, kullanılmasına izin verilen formları ve 4-10 yaş ve 11 yaş ve üzeri için günlük maksimum limitleri belirtilmiştir. Bu tebliğde besin desteklerinin üzerinde bulunması zorunlu olan "ilaç değildir" ifadesinin en az 3 mm punto ile yazılması ve "vitamin ve mineral içeren takviye edici gıdalarda; üretici tarafından tüketilmesi tavsiye edilen ürünün günlük porsiyonundaki her bir besin öğesinin etikette belirtilen miktarı, 11 yaş ve üzeri bireyler için beslenme referans değerinin minimum %15'i olur" maddeleri yer almaktadır. Ekim 2014 ve mayıs 2015 te iki adet takviye edici gıdaların ithalatı, üretimi işlenmesi ve piyasaya arzına ilişkin uygulama talimatı yayınlanmıştır (8,9). Kasım 2015 te yayınlanan 2013/49 no.lu tebliğ'de değişiklik yapılmasına dair 2015/44 no.lu tebliğ'de piyasa kontrollerinde uygulanacak olan sapma oranlarının, etiket beyanının yüzdesi cinsinden vitaminler için -%20 ila +%50, mineraller için -%20 ila +%45, diğer maddeler için -%20 ila +%20 arasında olacağı belirtilmiş, ayrıca 2-4 veya 4-10 yaş grubuna yönelik ürünlerin etiketlenmesine ilişkin düzenlemeler getirilmiştir (10). 18/06/2018 tarihli takviye edici gıdaların onay işlemleri uygulama talimatı ile piyasaya arz edilecek her bir takviye edici gıda için alınması zorunlu olan onay ile ilgili açıklamalar yayınlanmıştır (11).

Besin destek ürünlerini oluşturan başlıca gruplar; vitaminler, mineraller ve bitkisel ürünlerdir. Bu makalede vitamin ve mineraller ele alınmıştır.

Vitaminler

Vitaminler, multivitamin-multimineral destek ürünlerinde genellikle günlük alınması gereken miktarları kadar bulunmaktadır. Ayrıca bazı vitaminleri bu dozun çok üzerinde içeren tekli preparatlar da destek ürünü olarak tüketilmektedir.Üründe bulunan miktarın, günlük alınması gereken miktarın yüzde kaçı olduğunu gösteren beslenme referans değeri (%BRD) bilgisi de verilmektedir.

Vitamin A

Yağda çözünen bir vitamindir. Vücuttaki etkisini aktif metabolitleri olan retinoik asit ve retinol ile gösteren vitamin A, görme, bağışıklık fonksiyonu, üreme ve hücreler arası iletişimde aktiftir. Günlük gereksinim yaş aralıklarına göre retinol eşdeğeri olarak 300 mcg (1-3 yaş) ile 900 mcg arasında değişir. A vitamini, yağda çözünen bir vitamin olduğundan karaciğerde birikir ve toksisitesi önemlidir (12-15). Multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde retinol ve beta-karoten formlarında retinol eşdeğeri olarak 800 mcg

kadar bulunur. Ayrıca daha yüksek miktarlarda bulunduğu tekli ürünler de pazarlanmaktadır.

A vitamini antikoagülan ve antitrombotik ilaçlarla etkileşerek kanama riskinin artmasına sebep olur. Sentetik retinoid yapısında ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında vitamin A toksisitesi oluşabilir. Antilipidemik ilaçlarla ya da yağların sindirim sisteminde emilimini önleyen zayıflama ilaçları ile birlikte kullanıldığında A vitamini eksikliği görülür (16). Neomisin de vitamin A'nın emilimini azaltır (17).

Tiamin (Vitamin B1)

Suda çözünen vitaminlerdendir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli etkisi olan tiamin gelişme, büyüme ve hücre fonksiyonlarında da etkilidir. Vücutta etkin olan şekli tiamin difosfattır. Günlük gereksinimi artan karbonhidrat tüketimi ile artmakla birlikte, çocuklarda 0,2-0,9 mg, yetişkinlerde 1,0-1,2 mg'dır (18-20). Tiamin, multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde monohidrat veya hidroklorür olarak 1,1 mg, B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 50-100 mg kadar bulunmaktadır.

Tiaminin ilaçlarla etkileşimi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Ancak, bazı ilaçların tiaminin kandaki düzeyini etkilediği bilinmektedir. Furosemid ve diğer diüretiklerin idrarla tiamin atılımını artırarak tiamin yetersizliğine sebep olabildiği, fenitoin kullanan bazı hastalarda kanda tiamin düzeyinin azaldığı, digoksin kullanan hastalarda ise kalp hücrelerine tiamin emiliminin azaldığı bildirilmektedir. Kemoterapi tedavisinde kullanılan florourasilin ise, tiamin metabolizasyonunu artırdığı ve aktif formu olan tiamin difosfatın oluşumunu engellediği bildirilmektedir (19,21).

Riboflavin (Vitamin B2)

Suda çözünen riboflavin, yapısında bulunan flavin mononükleotid ve flavin adenin nükleotid adı verilen koenzimler ile enerji üretiminde rol oynar. Ayrıca antioksidan özelliği vardır.Günlük gereksinimi çocuklarda 0,3-0,9 mg, yetişkinlerde 1,3-1,6 mg'dır, artan karbonhidrat tüketimi ile artar(20) . Serbest riboflavin olarak multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde 1,4 mg, B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 50-100 mg kadar bulunmaktadır.

Riboflavinin ilaçlarla etkileşimi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Niasin (Vitamin B3, Vitamin PP)

Karbonhidrat, protein ve yağların enerjiye dönüşmesinde etkilidir.Suda çözünür.Dokularda nikotinamid adenin nükleotid ve nikotinamid adenin di nükleotid fosfat şeklinde bulunmaktadır. Günlük gereksinimi çocuklarda 2-12 mg, yetişkinlerde 16 mg'dır, artan karbonhidrat tüketimi ile artar (18,20,22). Nikotin amid veya nikotinik asit şeklinde niasin eşdeğeri olarak, multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde 16 mg, B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 50-100 mg kadar bulunmaktadır. Niasin eksikliğinin sebep olduğu pellegra hastalığını önleyici etkisinden dolayı PP vitamini olarak da adlandırılmaktadır

Niasin, statinlerle birlikte alındığında miyopati ya da rabdomiyoliz riskinin arttığı, kolestamin veya kolestipol ile eşzamanlı alındığında emiliminin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca, niasinin, gut hastalığında kullanılan probenesid ve sulfinpirazon ile etkileşerek etkilerini inhibe ettiği bildirilmiştir (16, 20, 22).

Pantotenik Asid (Vitamin B5)

İnsan organizmasında koenzim A ve fosfopantoteinin yapısında bulunur. Diğer B vitaminleri gibi protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması için gereklidir. Hayvansal ve bitkisel besinlerde doğal olarak bulunan pantotenik asidin günlük gereksinimi çocuklarda 1,7-4,0; yetişkinlerde 6 mg'dır (18, 20). Sodyum veya kalsiyum tuzu ya da pantotenol şeklinde multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde 6-10 mg, B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 50-130 mg kadar bulunmaktadır.

Oral kontraseptiflerin pantotenik asid düzeylerinin azalmasına sebep olduğu bildirilmiştir (23). Bunun dışında pantotenik asidin klinik olarak kanıtlanmış ilaç etkileşimi bilinmemektedir.

Piridoksin (Vitamin B6)

Vücudumuzda aktif şekilleri olan piridoksal 5' fosfat ve piridoksamin 5' fosfat halinde ince barsaktan emilir. Besin desteklerinde tek başına ya da B kompleks vitamin ürünlerinde çoğunlukla piridoksin hidroklorür halinde bulunur. Protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında önemli rolü vardır, sinir sisteminin düzenli çalışmasına katkıda bulunur. Günlük gereksinim küçük çocuklarda 0,1-0,6 ; dokuz yaş sonrasında 1,3-1,7 mg'dır (20). Multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde 1,4-3,3 mg, B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 5-25 mg kadar bulunmaktadır.

Piridoksin, oral kontraseptifler ile ya da antitüberküloz ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında aktivitesinde azalma meydana gelir ve organizmanın piridoksin gereksinimi artar. Levodopa, fenitoin ve fosfenitoin ile etkileşimi ise

tersine bu ilaçların etkinliğinin azalması ile sonuçlanır (16,24).

Biotin (Vitamin B7)

Diğer B vitaminleri gibi protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması için önemlidir. Günlük gereksinimi çocuklarda 5-20, yetişkinlerde 25-30 mcg'dir (20). Multivitamin-multimineral besin destek ürünlerinde 50 , B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 300, tekli ürünlerde 5000 mikrograma kadar bulunmaktadır.

Antikonvülsan ilaçlarla eşzamanlı alındığında biotin gereksiniminin arttığı bildirilmiştir (25). Bunun dışında bir etkileşim bilgisine rastlanmamıştır.

Folik Asid (Vitamin B9)

Besinlerde doğal olarak folat şeklinde bulunan folik asid, organizmada nükleik asit sentezinde koenzim veya substrat olarak işlev görür. Kırmızı kan hücrelerinin ve sinir dokularının oluşumda rol oynamaktadır. Anne karnındaki bebeğin sağlıklı gelişimi için de önemlidir. Günlük gereksinimi çocuklarda 65-300 mcg; yetişkinlerde 400 mcg'dir (20). Besin desteği olarak ürünlerde folik asit formunda 100-400 mcg bulunmaktadır.

Bazı ilaçların uzun süreli kullanımı ile folat eksilmesi nedeniyle megaloblastik anemi oluştuğu bilinmektedir. Aspirin, asetaminofen ve ibuprofen gibi nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar yüksek terapötik dozda alındığında antifolat aktivite gösterirler. Metotreksat ve folat antagonisti olan trimetoprim, triamteren ve primetamin gibi diğer da ilaçlar, folat yetersizliğine sebep olabilir. Antikonvulsan etkili fenitoin ve fenobarbital folatın etkinliğini azaltmaktadır.Yüksek dozda östrojen içeren oral kontraseptiflerin serum folat düzeyini etkilediği bildirilmiştir (26-30).

Kobalamin (Vitamin B12)

Organizmadaki aktif şekilleri metilkobalamin ve 5-deoksiadenosilkobalamin olan B12 vitamini kırmızı kan hücrelerinin oluşması, sinirsel iletim ve DNA sentezi için gereklidir. Besin destek ürünlerinde tek başına veya vitamin komplekslerinin içinde bulunur. Günlük gereksinimi çocuklarda 0,4-1,8 mcg; yetişkinlerde 1,8 mcg'dir (20,31). Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde 2,5-3,0 , B-kompleks vitamin destek ürünlerinde 1000 mikrograma kadar bulunmaktadır .

Emilimi asidik ortamda gerçekleşmektedir, bu nedenle H2 reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ve antasidler ile eşzamanlı kullanıldığında emilimi azalır. Metforminin de kobalamin emilimini azalttığı bildirilmiştir (31-33).

Askorbik Asid (Vitamin C)

Suda çözünen bir vitamindir. Önemli fizyolojik bir antioksidan olan C vitamini, kolajen, L-karnitin ve bazı nörotransmitterlerin sentezinde rol oynamakta ve serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemektedir. Vücutta sentezlenmez, besinlerle alınması gerekir. Günlük gereksinimi 13 yaşa kadar 40-45 mg, 14 yaş üstü 75-90 mg'dır. Sigara kullanan bireylerde bu değer 125 mg'a yükselir (34) Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde 60-120 mg , tekli preparatlarında 1000 mg bulunur.

Aşırı dozda alınan askorbik asit, amigdalinin metabolizasyonunu artırarak vücuttaki sistein miktarının azalmasına sebep olabilir. Askorbik asidin, kobalamin ve indinavir ile etkileşerek kan düzeylerinde azalmaya sebep olduğu da bildirilmiştir (16,35).

Vitamin D

Vücutta güneş ışınlarının etkisi ile üretilen vitamin D, yağda çözünen bir vitamindir. Kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak kemik mineralizasyonunu korur. Bunun yanında hücre büyümesi ve bağışıklık fonksiyonlarında da rol oynamaktadır. Günlük gereksinim 1 yaşa kadar 10 mcg, 1-70 yaş aralığında 15 mcg, 70 yaş üstünde 20 mcg'dir (36). Multivitamin-multimineral ürünlerinde 5-10 mcg (200-400 IU) , tekli preparatlarında 1000 IU bulunur.

Hipolipidemik kolestipol ve kolestiraminin, vücutta D vitamini azalmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Lipaz inhibitörü orlistat; antitüberküloz etkili rifampisilin; antiepileptik fenobarbital ve fenitoin; prednizon, hidrokortizon ve deksametazon gibi glukokortikoitler; siklosporin ve takrolimus gibi immünosupresif ilaçlar; CYP3A4 ile metabolize olan etopozid, siklofosfamid vb. kemoterapötik ilaçlar ve statinler vitamin D de azalma oluşturma riski olan diğer ilaçlardır (36,37).

Vitamin E

Besinlerde α-, β-, γ- ve δ-tokoferol ve α-, β-, γ- ve δ-tokotrienol olarak 8 farklı formda bulunan E vitamini, kanda büyük oranda α-tokoferol halinde bulunur.Yağda çözünen vitaminlerdendir. İnsan vücudunda antioksidan

olarak serbest radikallerin olumsuz etkilerini önler. Ayrıca, bağışıklık sistemi üzerinde de olumlu etkileri vardır. Günlük gereksinim, 8 yaşa kadar 7 mg, 9-13 yaş 11 mg, 14 yaş üzeri için 12-15 mg'dır. Günlük tolere edilebilir dozu, yetişkinler için 1000-1500 mg'dır, günlük doz aşıldığında kanama riski bulunduğu bildirilmiştir (38). Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde 10-12 mg kadar bulunmaktadır.

Vitamin E'nin vitamin K'nın etkilerini antagonize ettiği ve ayrıca yüksek dozda vitamin E ile varfarinin birlikte alınmasının kanama riski oluşturabileceği bildirilmiştir. Simvastin ve niasin kombinasyonu ile tedavi edilen koroner hastalarının aynı zamanda vitamin C gibi diğer bir antioksidan vitamin ile vitamin E'yi de birlikte kullanmasının tedaviye olumsuz etki yaptığı belirlenmiştir. Kolestiramin, kolestipol, oral kontraseptifler, kortikosteroidler, orlistat ve lup diüretikleri vitamin E eksikliğine yol açan ilaçlardır (39-41).

Vitamin K

Pıhtılaşma faktörü protrombin proteininin ve aynı zamanda kemik metabolizmasına katılan proteinlerin sentezi için gerekli olan vitamin K, besinlerden doğal olarak alınır. Yağda çözünür. Günlük gereksinim 18 yaşa kadar 2-75 mcg, yetişkinler için 80 mcg'dir. Yüksek dozlarda toksik etki göstermediği bildirilmiştir(12). Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde 25-80 mcg kadar bulunur.

Varfarin ve asenokumarol gibi antikoagülanlar vitamin K'nın aktivitesini antagonize ederler(42). Kolestiramin ve kolestipol gibi safra asidi sekestranları ise vitamin K'nın emilimini azaltırlar(43). Lipaz inhibitörü orlistat, vitamin D'de olduğu gibi yağda çözünen vitamin K'nın da emilimini azaltmaktadır (44). Antibiyotikler barsakta bulunan ve vitamin K oluşturan bakterileri yok ederler. Bu durum özellikle sefalosporin grubu antibiotikler için çok belirgindir, çünkü bunlar ayrıca vitamin K'nın etkisini inhibe ederler (45).

MİNERALLER

İki ya da daha yüksek değerli katyonik mineraller oral yolla alınan ilaçlarla kelat oluşumu ya da adsorpsiyon ile ilacın etkinliğini azaltabilir. Bu olaydan en fazla etkilenen ilaçlar, florokinonlar, tetrasiklin, doksisiklin ve penisilamindir (46).

Bakır

Vücutta demirin oksidasyonunda ve emiliminde aktif rol oynayan bakır, kan damarları, sinirler, bağışıklık sistemi ve kemik sağlığının korunmasında da önemlidir. Besinlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Günlük gereksinimi, 14 yaşa kadar 200-700 mcg, 14 yaş üstü 900 mcg'dir (12). Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde 1-2 mg kadar bulunur.

Penisilamin, zidovudin, valproik asid ve allopurinol serum bakır düzeylerini düşürürler. Çinko tuzları, bakır emilimini azaltır. Bakır emilimi mide asidinin varlığında daha kolay gerçekleştiği için H2 reseptör bloker ilaçların uzun süreli kullanımı da bu emilimi azaltır. Oral kontraseptifler ve postmenopozal kadınlarda östrojen replasmanı çinko, kalsiyum ve magnezyum gibi bakır kan düzeylerinin de azalmasına sebep olur (47). Bakır, siproloksazin gibi florokinolon türevi ilaçların emilimini azaltır. Bu etkileşim bakırdan başka mineraller için de söz konusudur. Bu nedenle mineralli besin desteğinin siprofloksazin almadan en az iki saat önce alınması gerekir. Bakır desteği kullanmak NSAID ilaçlarının ülserojenik etkisini azaltarak anti-inlamatuar etkisini artırır (48). Bakır ve demir ACE inhibitörlerinin bağlanma noktalarını değiştirerek emilimini azaltır (47,49)

Çinko

Enzimatik reaksiyonlarda katalitik etkisi dolayısıyla önemli bir mineral olan çinko bağışıklık fonksiyonu, protein sentezi, yaraların iyileşmesi, DNA sentezi ve hücre bölünmesinde de aktif rol oynamaktadır. Günlük gereksinimi, 14 yaşa kadar 2-8 mg, 14 yaş üstü kadınlarda 8-9 mg, erkeklerde 11 mg'dır. Tolere edilebilen en yüksek miktarı, 9 yaşa kadar 4-12 mg, 9-13 yaş için 23 mg, 14-18 yaş için 34 mg, 19 yaş üstü 40 mg'dır. Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde 10 mg kadar bulunmaktadır.Akut çinko toksisitesinde mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, mide krampları, diyare ve baş ağrısı belirtileri görülür (12,50). Vitamin D'nin emiliminin azalması diğer bazı minerallerle birlikte çinko dengesinin de olumsuz etkilenmesine yol açar (51).

Çinko, çok sayıda ilacın gastrointestinal emilimini veya aktivitesini etkiler. Kinolon antibiyotikleri ve tetrasiklin antibiyotiklerinin çinko ile gastrointestinal kanaldaki etkileşimleri hem çinkonun hem de antibiyotiklerin emiliminde azalma ile sonuçlanır (52,53). Çinkonun, penisilamin ve sefaleksin gibi ilaçlarla etkileşiminin etkisi aktiviteyi azaltıcı yöndedir (47) İnterferon ise çinko ile eşzamanlı kullanıldığında etkisi artan ilaçlara örnek olarak gösterilebilir (54) .Klortalidon ve hidroklorotiazid gibi diüretikler, çinko atılımını büyük oranda artırırlar (55). Kaptopril ve enalapril gibi ACE inhibitörlerinin

uzun süreli kullanımının da çinko eksikliğine sebep olma riski taşıdığı bildirilmiştir (56).

Demir

Hemoglobinin önemli bir bileşeni olmanın yanısıra demir, büyüme ve gelişme için gereklidir. Günlük gereksinimi, 0-6 ay için 0,27 mg, diğer yaşlar için 7-18 mg'dır. Tolere edilebilen en yüksek miktar, 14 yaşa kadar 40 mg, 14 yaş üstü 45 mg'dır. Besin desteklerinde genellikle 14 mg demire eşdeğer miktarda demir (II) sülfat ya da glukonat veya demir (III) sülfat ya da sitrat şeklinde bulunur (12,57). Demir, kinolin ve tetrasiklin grubu antibiyotikler ile eşzamanlı kullanıldığında etkinliklerini azaltır (16). Demir destek ürünlerinin sağlıklı bireylerde levodopa emilimini azalttığı bildirilmiştir (58). Levotiroksin, demir ile eşzamanlı kullanıldığında etkinliğinde azalma olabilir (59). Demirin emilimi için mide asidinin varlığı gerekli olduğu için proton pompası inhibitötü ilaçların uzun süreli kullanımı bu emilimi azaltabilir (60,61).

Florür

Diş elementi olarak kabul edilen florür, kan dolaşımına girdikten sonra kemik ve diş dokusuna katılır. Diş sağlığı için önemlidir, ancak aşırı tüketildiğinde 5 mg/ kg vücut ağırlığı dozunda toksisite başlar, ölümcül doz 15 mg/ kg vücut ağırlığıdır. Günlük gereksinim, 12 aya kadar 0,01-0,5 mg, 14 yaşa kadar 0,7-2,0 mg, 14 yaş sonrası için 3-4 mg'dır (62). Florür, içme sularına 0,3-0,6 ppm florür iyonu katılarak, besin destekleri ile ya da topikal ürünlerle alınır. Monoflorofosfat formunda östrojen ile birlikte alınan florür, kemik kütlesi üzerinde sinerjik etki yapar. Diğer yandan, insan deneylerine dayanmamakla birlikte sodyum benzoat ve çayda bulunan tanen, kateşin ve kafein gibi maddelerin florür ile kombinasyonunun diş çürüklerini azaltabileceği ileri sürülmektedir (63) Genel olarak ilaçların florür emilimi ile etkileşim yapmadığı bildirilmektedir (47).

Fosfor

İnsan vücudundaki hücre zarının ve DNA yapısında bulunan nükleik asitlerin temel yapı taşı olan fosfor, kemik mineralizasyonu, enerji üretimi, hücreler arası sinyal iletimi ve vücutta asit baz dengesinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Büyük çoğunluğu iskelette, geri kalanı da yumuşak dokuda bulunur. Günlük gereksinim ; çocuklarda 500, 9-18 yaş arası 1250, yetişkinlerde 700 mg/ gün'dür. Tolere edilebilen miktar ise 9 yaşa kadar 3, sonraki yaşlar için günde 4 gramdır. Besinlerden yeterli miktarda alınabilen fosforun yetersizliğine çok nadir rastlanır (62, 64). Aşırı fosfor alımının, kardiovasküler hastalıkların ve kronik böbrek rahatsızlığı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (65,66). Magnezyum, ve alüminyum hidroksit içeren antasidlerin uzun süre kullanımı hipofosfatemi ile sonuçlanabilir. Proton pompası inhibitörleri ile mide asitliğinin azaltılması böbrek yetmezliği olan hastaların fosfat bağlama tedavisine olumsuz etki yaptığı belirlenmiştir (67). Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D ya da analoglarının aşırı dozu hiperfosfatemi ile sonuçlanabilir. Potasyum destekleri ya da potasyum koruyucu diüretikler fosfor destekleri ile birlikte alınırsa hiperkalemiye neden olabilir (63). Multivitamin-multimineral destek ürünlerinde bulunan miktarı 125 mg dır.

İyot

İyot, tiroid hormonlarının bileşeni olan bir eser elementtir. Bunun yanında bebeklerde merkezi sinir sistemi ve iskelet gelişimi için de gereklidir. Çok büyük bir bölümü tiroid bezinde toplanır (47). İyot eksikliği hamilelik ve çocukluk döneminde büyüme ve gelişme üzerinde geri dönüşsüz olumsuz etkilere neden olmaktadır. Çocuklarda zeka düzeyinin düşmesine, dikkat eksikliğine neden olmaktadır. Bunun yanında kronik iyot eksikliği guatr ve tiroit kanseri riskini arttırır. Günlük gereksinim, 12 aya kadar 110-130 mcg, 14 yaşa kadar 120 mcg, 14 yaş sonrası için 150 mcg'dir. Tolere edilebilir miktarları ise 1-3 yaşta 200 mcg'dir, 19 yaşa kadar artar, 19 yaş üstü 1100 mcg'ye ulaşır. Yüksek miktarda iyot alımı guatr'a ve kandaki tiroid seviyelerinin yükselmesine neden olabilir (12). Besin desteklerindeki miktarı 150 mcg kadardır.

Antiaritmik amiodaron, yüksek iyot içeriği nedeniyle tirotoksikozis riskini artırır (68) .Psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılan lityumun, tiroid hormonunun salgılanmasını inhibe ettiği bildilmiştir (69). Metimazol ve propiltiyourasil gibi antitiroid ilaçların iyot ürünleri ile birlikte kullanılması aditif hipotiroid etkisi oluşturabilir (47).

Kalsiyum

Kalsiyum insan vücudunda en fazla bulunan iki değerli katyondur. Toplam vücut ağırlığının ortalama %1,5 i kadardır (47). Sinir iletimi, damarların kasılması ve gevşemesi, kas fonksiyonu için gerekli bir mineraldir. Emilimi iyonik şekli ile gerçekleşir. Bu sebeple çözünmeyen tuzları halinde bulunduğu besinlerden ve besin desteklerinden iyonik kalsiyumun oluşması gerekir ki bu da genellikle asidik mide ortamında gerçekleşir. Günlük kalsiyum gereksinimi 12 aya ka-

dar 200-260 mg, 1-3 yaş arasında 700 mg, 4 yaştan sonra 1000-1300 mg'dır. Tolere edilebilen günlük miktarları ise 6 aya kadar 1000 mg, 7-12 ay arasında 1500 mg, 1-8 yaş için 2500 mg, 9-18 yaş 3000 mg, 19-50 yaş 2500, 51 yaştan sonra 2000 mg'dır (70). Vitamin D, kalsiyumun barsaklardan emilimini artırmaktadır. Kalsiyum eksikliği özellikle ileri yaşlarda osteoporoz ve kırılma riskleri taşır. Besin destekleri ile yüksek miktarda alınan kalsiyumun böbrek taşı oluşumu ve kardiyovasküler hastalık risklerini artırabildiği, buna karşın besinlerle alınan yüksek miktarda kalsiyumun semptomatik böbrek taşı riskini azalttığı bildirilmiştir (71,72). Multivitamin-multimineral desteklerinde 100-15- mg, tekli preparatlarında 200-600 mg bulunur.

Diüretiklerin, hiperkalsiüri ve dolayısıyla böbrek taşları oluşumuna, fenobarbital ve fenitoin gibi antiepileptikler ile kolestiramin gibi hipolipidemiklerin ve obezite ilaçlarının ise D vitamini yetersizliğine yol açarak kalsiyum emiliminin azalmasına sebep olabildikleri belirlenmiştir (47). Proton pompası inhibitörleri de kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat ile eşzamanlı kullanıldıklarında kalsiyum emilimini azaltmaktadırlar (73). Siklosporin de kalsiyumu bağlayarak serum düzeyini düşürebilir. Diğer yandan kalsiyum karbonatın, antibiyotikler, NSAID ilaçlar ve bazı beta blokerleri absorplayarak emilimlerini azalttığı bildirilmiştir (47).

Krom

Trivalent krom, biyolojik olarak aktiftir, besinlerde bulunur. Heksavalent krom ise toksiktir, endüstriyel kirlilikten kaynaklanır. Trivalent krom, insan vücudunda eser miktarda bulunur, insülin hormonunun reseptöre bağlanmasında kofaktör olarak görev yapar. Ayrıca, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında da doğrudan yer alır. Günlük gereksinimi, 6 aya kadar 0,2 mcg, 7-12 ay'da 5,5 mcg'dir. Bir yaştan sonra giderek artar, 9 yaştan sonra 25-35 mcg'ye ulaşır(12,74). Multivitamin besin desteklerinde 25-200 mcg , tekli preparatlarda 200 mcg kroma eşdeğer miktarda klorür, nikotinat, pikolinate ve sitrat formunda bulunur.

Antasidler, kortikosteroidler, H2 reseptör blokerleri ve proton pompası inhibitörlerinin mide asidliğini değiştirerek krom emilimini azaltabildiği ya da atılımını artırabildiği bildirilmiştir. Beta blokerler, kortikosteroidler, insülin, nikotinik asid, NSAID ilaçları ve prostaglandin inhibitörleri krom ile eş zamanlı alındığında da ya bu ilaçların etkisi ya da kromun emilimi artmaktadır (47,74).

Magnezyum

Magnezyum insan vücudunda protein sentezi, kas ve sinir fonksiyonu, kan şekerinin ve kan basıncının düzenlenmesi gibi biyokimyasal olaylarda gerekli enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar. Kemiklerin yapısal gelişimine katkıda bulunur ve enerji üretimi için gereklidir. Magnezyum eksikliği kaslarda kasılma, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanmaya sebep olur, ancak, besinlerde ve içme sularında doğal olarak bulunduğu için çok rastlanmaz. Günlük gereksinimi 6 aya kadar 30 mg, 3 yaşa kadar 75-80 mg, 4-8 yaş 130 mg, 9-13 yaş 240 mg, 14 yaş üstü 400-420 mg'dır. Günlük 5000 mg toksisite sınırıdır (75,76). Multivitamin destek ürünlerinde 60-100 mg bulunur.

Lup diüretikleri ve tiyazid diüretikleri magnezyumun idrarla atılımını artırarak eksikliğine sebep olurlar, buna karşın potasyum koruyucu diüretikler magnezyum atılımını azaltırlar (77, 78). Tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotikler, magnezyum ile çözünmeyen kompleksler oluşturarak emilimini azaltırlar, bu sebeple bu ilaçların magnezyum desteğini almadan en az 2 saat önce ya da 4-6 saat sonra alınması önerilmektedir (79). Proton pompası inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı da hipomagnezemiye sebep olabilir. Magnezyum yönünden zengin ilaçlar ya da desteklerin osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bifosfonatların emilimini azalttığı belirtilmektedir (47,75).

Potasyum

İntraselüler sıvının ana katyonu olan potasyum, kasların kasılması ve sinir dokusunun uyarılmasında ve ayrıca elektrolit ve pH dengesinin sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Günlük gereksinimi 6 aya kadar 400 mg, 1-3 yaşta 3000 mg, 14 yaş sonrası 4500 mg'dır. En zengin potasyum kaynakları patates başta olmak üzere meyve ve sebzelerdir. Hiperkalemi, kalpte aritmi ve ani kalp duruşu gibi ciddi olaylara sebep olabilir. Diyetle alınan potasyum yeterli olduğu için hiperkalemiye söz konusu değildir, ancak kronik böbrek yetersizliği veya diyabet sorunu olan bireylerde hiper kalemi riski bulunmaktadır (80,81).

Potasyum eksikliğine yol açan yaygın ilaçlar lup ve tiyazid diüretikleri ile laksatiflerdir. Buna karşın, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve potasyum tutucu diüretikler gibi çok sayıda ilacın farklı mekanizmalarla hiperkalemi oluşturduğu bildirilmiştir (82).

Selenyum

Selenyum, insanlar için esansiyel elementtir. Bu eser element, çok sayıda selenoproteinin bileşeni olarak üreme, tiroid hormonu metabolizması, DNA sentezi, oksidatif hasar ve enfeksiyonlardan korunma gibi birçok biyolojik

süreçte kritik role sahiptir (83,84) . Günlük gereksinimi 6 aya kadar 15 mcg'dir, artan yaş ile birlikte 55 mcg'ye ulaşır. Deniz ürünleri ve organ etleri başta olmak üzere birçok besinde doğal olarak bulunur. Selenyumun gerekli ve tolere edilebilen günlük dozları birbirine yakındır. Toksik dozu yaklaşık olarak günlük gereksiniminin 3-7 katı kadardır (85,86). 2008 de bazı kişilerin üretim hatası nedeniyle yüksek dozda selenyum içeren tezgah üstü ürünü kullanmasının akut toksisite ile sonuçlandığı bildirilmiştir (87). Selenyum içeriği yüksek besinlerin fazla tüketilmesi de toksisite oluşmasıyla sonuçlanabilir (88). Besin desteklerinde sodyum selenit ya da sodyum selenat gibi inorganik veya selenometionin ya da selenyumca zengin maya olarak 25-100 mcg bulunmaktadır.

Klozapin ve valproik asit kullanımının selenyumun kan düzeylerinin düşmesine sebep olduğu ile ilgili raporlar bildirilmiştir, ancak klinik kanıtlar yeterli değildir (47). Oral kortikosteroidlerin de selenyumun idrarla atılımını artırdığı belirlenmiştir (89).

Tartışma ve Sonuç

Besin destekleri, beslenmenin yeterli olmadığı durumlarda uzman önerisi ile kullanılması gereken ürünlerdir. Oysa tüm Dünyada çok yaygın ve kontrolsüz olarak kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde % 50 civarında olan kullanım yaygınlığı ülkemizde %13 kadardır (90,91). 2012 verilerine göre 150-200 milyon $ olan Türkiye pazarının 2020 de 205 milyon €'ya ulaşması öngörülmektedir (92). Ülkemizde en fazla kullanılan besin destekleri vitamin ve minerallerdir. Bu grubu fonksiyonel besinler, bitkisel besinler ve sporcu besinleri izlemektedir. Ürün bazında ise B12, C ve D vitaminleri, omega-3 ve yeşil çay başta gelmektedir (91).

Besin destek ürünlerinin satış öncesi etkinlik ve güvenlik kontrolları reçeteli ilaçlar kadar sıkı değildir, klinik araştırma fazlarından geçmeksizin satışa sunulmaktadır. Bu ürünlerin türü ve içeriği, üretici tarafından belirlenmektedir. Kullanıcılar etiketinde bildirilmiş olan bilgi ile yetinmektedir. Dolayısıyla güvenirlikleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (93). Bu ürünlerin pazarlamasında mevzuata aykırı sağlık beyanlarının kullanılması ve büyük ölçüde internetten pazarlanması, kontrolu daha da güçleştirmektedir. Aslında tedavi için önerilmemesi gereken ve bir hekim ya da beslenme uzmanı kontrolunda veya eczacıya danışarak kullanılması gereken bu ürünler doğal ve zararsız tedavi edici olarak pazarlandığı için bilinçsizce kullanılabilmekte, özellikle bitkisel kaynaklı destek ürünlerinde daha güvenli olduğu düşüncesi ile, önerilen kullanım dozunun da aşılabilmesi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (94). Besin destekleri ile ilgili en önemli sorunlardan biri de merdiven altı üretim ve kaçak yollardan ülkemize girişi yapılan ve satışa sunulan ürünlerdir. Bu ürünlere sağlığa tehdit oluşturan sibutramin ve sildenafil gibi zayıflatıcı ya da performans artırıcı ilaç etkin maddeleri katılabilmektedir (95,96). İnternetten satışı yapılan bu ürünler çok ciddi sonuçlara yol açmaktadır.

Ülkemizde reçetesiz serbestçe satın alınabilen bu ürünlere Gıda Tarım ve Hayvancılık bakanlığı tarafından ruhsat verilmekte, denetimleri ise Sağlık Bakanlığınca yapılmaktadır. Bu durum, Avrupa Birliğinde ve Amerika Birleşik Devletlerinde de aynı olmakla birlikte bir olumsuzluk durumunda yaptırımların çok daha büyük olması caydırıcı etki yapmaktadır. Ülkemizde ise, Sağlık bakanlığı zaman zaman yaptığı denetim ve analizlerde olumsuzluk belirlediği ürünleri piyasadan toplamakta, satışını yasaklamakta, ancak aynı ürünler farklı bir isimle kısa sürede tekrar satışa sürülmektedir. Bu sebeple, ruhsat yetkisinin de Sağlık Bakanlığında olması ve satışlarının eczanelerde reçete ile yapılması bilinçli olarak kullanılması yönünde katkı sağlayacaktır.

Besin destekleri ile ilgili olarak özen gösterilmesi gereken önemli bir konu da bu ürünlerin reçeteli ya da tezgah üstü ilaçlarla etkileşim potansiyelidir. Besin desteklerinin bu ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılması farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşimlere sebep olabilir (97). Farmakodinamik etkileşim riski farmakokinetik etkileşime oranla daha düşüktür. Besin desteğine ve ilaç maddesine olduğu kadar kullanan kişiye de bağlı olan bu etkileşimler sonucunda besin desteklerinin etkisi ile ilaç maddesinin etkinliğinde azalma ya da artma veya bazı yan etkiler oluşabileceği gibi ilaç maddesinin etkisiyle besin desteğinin etkinliğinde de farklılık oluşabilir (16). Kronik hastalığı olan yetişkinler, özellikle de yaşlı bireylerin önemli bir bölümü sürekli olarak hem reçeteli ilaç kullanmakta ve hem de besin desteği almaktadır. İleri yaş, böbrek ve karaciğer yetmezliği, fazla sayıda ve özellikle terapötik aralığı dar olan ilaçlar ile besin desteklerinin bir arada kullanımı etkileşim potansiyelinin artmasına sebep olan risk faktörleridir (90).Bu nedenle hastaların hekimlerine kullanmakta oldukları besin destekleri hakkında bilgi vermeleri çok önemlidir. Besin desteklerinin nasıl kullanıldığı, advers etkileri ve herbirinin ilaçlarla etkileşimlerini iyi bilen sağlık mensupları olarak eczacılar da danışmanlık yaparak ve hastanın durumuna göre farklı seçenekler üreterek halk sağlığına önemli katkı sağlamalıdırlar.

Besin destekleri ile ilaçlar arasındaki etkileşimlerin incelenmesi için yapılmış olan çalışmalar büyük ölçüde in vitro olan çalışmalardır. Bu çalışmaların sonuçlarını doğrulayan klinik çalışmalar alanındaki araştırmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık bakanlığı, Türk gıda kodeksi takviye edici gıdalar tebliği. Tebliğ No:2013/49. Resmi Gazete, Tarihi:16.08.2013, Sayısı: 28737
2. Mert İ. Türkiye gıda mevzuatı. Proceeding of the 1.International Congress on Food Technology. 2010 Kasım 3-6, Antalya.
3. Giray H, Soysal A. Türkiyede gıda güvenliği ve mevzuatı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2007; 6: 485-490
4. Gıdaların Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Kararnamenin Değiştirilerek Kabulü Hakkında Kanun. Kanun No. 5179.
   Resmi gazete sayı: 25483 ve tarih: 5 haziran 2004
5. Veteriner hizmetleri, bitki sağlığı, gıda ve yem kanunu. Kanun No 5996 Resmi gazete sayı: 27610 ve tarih:13 haziran 2010
6. Takviye edici gıdaların ithalatı, üretimi, işlenmesi ve piyasaya arzına ilişkin yönetmelik. Resmî Gazete sayı: 28635 ve tarih: 2 Mayıs 2013.
7. Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği, Resmi gazete sayı 28737 sayı ve tarih: 16 ağustos 2013,
8. Takviye edici gıdaların ithalatı, üretimi işlenmesi ve piyasaya arzına ilişkin uygulama talimatı 20.10.2014 [Erişim: 12 Şub 2019]
   Erişim adresi: https://kms.kaysis.gov.tr/Home/Goster/56211
9. Takviye edici gıdaların ithalatı, üretimi işlenmesi ve piyasaya arzına ilişkin uygulama talimatı [Erişim: 05 Şub 2019] Erişim adresi: https://www.ieis.org.tr/ieis/media/file/takviye_edici_gida_talimat_FSfg9b_pjjc1X.pdf)
10. Türk gıda kodeksi takviye edici gıdalar tebliği (tebliğ no: 2013/49)'nde değişiklik yapılmasına dair tebliğ. Tebliğ no: 2015/44, resmi gazete sayı: 29539 ve tarih: 21 kasım 2015.
11. Takviye edici gıdaların onay işlemleri uygulama talimatı [Erişim: 05 Şub 2019]
    Erişim adresi: https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/.../Talimat/TEG_Onay_Talimat.pdf
12. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, Washington: 2001. p. 82-161 [Erişim: 10 Şub 2019]
    Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310
13. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Vitamin A [Erişim: 12 Mar 2019]
    Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional
14. World Health Organization. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. (2009). [Erişim: 12 Mar 2019]
    Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44110/1/9789241598019_eng.pdf
15. Samur G, Vitaminler mineraller ve sağlığımız, T.C.Sağlık Bakanlığı.Türkiye: Ankara; 2008. S: 9-10
16. Yetley EA. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. Am J Clın Nutr.,2007;85:269-276
17. Barrowman JA, D'Mello A, Herxheimer A. A single dose of neomycin impairs absorption of vitamin a (retinol)in man Eur J Clin Pharmacol. 1973;5(3):199-201
18. Düzçekiç E. B Grubu Vitaminler Nelerdir? Nerelerde Kullanılır, İlaç, Eczacılık, Sağlık Bilimi ve Teknolojileri Vakfı (2013) [Erişim: 12 Mar 2019]
    Erişim adresi: http://www.ivek.org.tr/calismalar/b-grubu-vitaminler-nelerdir-nerelerde-kullanilir
19. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Thiamin [Erişim: 23 Şub 2019]
    Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/#en1
20. Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, 58-83 (1998) [Erişim: 20 Şub 2019]
    Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114310
21. Zangen A, Botzer D, Zangen R, Shainberg A. Furosemide and digoxin inhibit thiamine uptake in cardiac cells. Eur J Pharmacol. 1998;13;361(1):151-5.
22. Spratto G.N., WOODS a.l.2009 Edition Delmar's Nurse's Drug Handbook Cengage Learning Inc., S.1121 [Erişim: 02 Mar 2019]
    Erişim adresi: https://books.google.com.tr/books?isbn=1428361065
23. Lewis CM, King JC. Efect of oral contraceptives agents on thiamin, riboflavin, and pantothenic acid status in young women. Am J Clin Nutr 1980;33:832-838.
24. Dixie E, SniderJr.MD. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle. 1980,61(4):191-196.
25. Zempleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. J. Nutr. Biochem. 1999; 10:128–138.
26. Endresen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. Scand J Rheumatol. 2001;30:129-134.
27. Shojania AM, Hornady G, Barnes PH. Oral contraceptives and serum-folate level. Lancet. 1968;1:1376–1377.
28. Shojania AM, Hornady GJ, Barnes PH. The effect of oral contraceptives on folate metabolism. Am J Obstet Gynecol. 1971;111:782–791.
29. Calvert H, Folate status and the safety profile of antifolates. Semin Oncol. 2002;29(2 Suppl 5):3–7.

30. MacCosbe PE, Toomey K. Interaction of phenytoin and folic acid. Clin Pharm. 1983;2:362-369.

31. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Vitamin B12 [Erişim: 07 Mar 2019]

Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional

32. Ruscin JM, Page RL 2nd, Valuck RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. Ann Pharmacother 2002;36:812-6

33. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician. 2004;69:264

34. Li Y, Schellhorn HE. New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. Int J Nutr. 2007; 137: 2171-2184

35. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, Fisher MA, Lalka D, Hobbs GR. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Pharmacotherapy. 2005;25(2):165-70.

36. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Vitamin D

Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin D-HealthProfessional

37. Robien K, Oppeneer, SJ Kelly, JA, Hamilton-Reeves JM. Drug–Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature. Nutr Clin Pract. 2013;28(2):194-208

38. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Vitamin E [Erişim: 23 Şub 2019]

Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional

39. Booth SL, Golly I, Sacheck JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, et.al. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. Am J Clin Nutr. 2004;80:143-148

40. Corrıgan J, Ulfers L. Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency. Am J Clin Nutr. 1981;34:1701-1705,.

41. Cheung MC, Zhao XQ, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21(8):1320-6.

42. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. Clin Pharmacokinet. 2005;44(12):1227-46.

43. Vroonhof K, van Rijn HJ, van Hattum J. Vitamin K deficiency and bleeding after long-term use of cholestyramine. Neth J Med 2003;61:19-21.

44. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. Pharmacotherapy 2002;22:814-22

45. Oregon State University, Micronutrient Information Center, Vitamin K [Erişim: 23 şub 2019]

Erişim adresi: http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-K

46. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet.1990;18(3):210-9.

47. Boullata JI. Armenti VT. Handbook of Drug-Nutrient Interactions.2nd ed.Humana Press, New York, 2010.

48. Sorenson JR. Copper chelates as possible active forms of the antiarthritic agents. J of med. chem.1976;19;134-148

49. Silva CML., Duarte MF,Mira ML,Florencio MH, Versluis K, Heck JR. Copper and Iron Interactions with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. A Study by Fast-atom Bombardment Tandem Mass Spectrometry Rapid Commun. Mass Spectrom. 1999;13:1098–1103

50. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Zinc. [Erişim: 07 Mar 2019]

Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional

51. Watkins DW, Khalafi R, Cassidy MM, Vahouny GV. Alterations in calcium, magnesium, iron, and zinc metabolism by dietary cholestyramine. Dig Dis Sci. 1985;30(5):477-482.

52. Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. Drug Saf 1995;12:314-33.

53. Penttilä O, Hurme H, Neuvonen PJ. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. Eur J Clin Pharmacol. 1975;9:131-4

54. Hashimoto Y, Matsumoto T, Kojima A, Takezawa J, Suzuki K, Sato S, Mori M. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2001;8(5):367-71

55. Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. Acta Med Scand. 1980;208:209-12

56. Golik A, Zaidenstein R, Dishi V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, Berman S, Weissgarten J. Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients. J Am Coll Nutr. 1998,17(1):75-8.

57. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Iron. [Erişim: 05 Mar 2019]

Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional

58. Campbell NR, Hasinoff B. Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism. Clin Pharmacol Ther. 1989;45 (3):220-5

59. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. Ann Intern Med. 1992;15;117(12) :1010-3

60. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia.South Med J. 2004; 97:887-889.

61. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. Am J Ther 2012;19:185-9.

62. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium,Vitamin D and Fluoride. The National Academies Press. [Erişim: 13 Mar 2019] Erişim adresi: https://www.ncbinlm.nihgov.books/NBK109825

63. Davis BA, Raubertas RF, Pearson SK, Bowen WH.The effects of benzoate and fluoride on dental caries in intact and desalivated rats. Caries Res. 2001;35:331-7.

64. Oregon State University, Micronutrient Information Center, Phosphorus. [Eri-

şim: 15 Mar 2019] Erişim adresi: https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/phosphorus

65. Calvo MS, Uribarri J. Public health impact of dietary phosphorus excess on bone and cardiovascular health in the general population.Am J Clin Nutr. 2013;98(1):6-15.
66. Menon MC, Ix JH. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1301:21-26.
67. Cervelli MJ, Shaman A, Meade A, Carroll R, McDonald SP. Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of calcium carbonate as a phosphate binder in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2012;17(5):458-465
68. Loh K. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. Postgrad Med J 2000;76:133–140
69. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, et.al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4490–4495.
70. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Calcium [Erişim: 24 Şub 2019]

Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional
71. Bolland MJ .Avenell A.A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010;29;341:c3691
72. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008; 2;336:262-6
73. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA. 2006;27;296(24):2947–2953
74. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Chromium. [Erişim: 21 Mar 2019] Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional
75. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Magnesium [Erişim: 22 Mar 2019] Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional
76. Rude RK. Magnesium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:527-37
77. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis. 1994;24:737–752
78. Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. Acta Physiol Scand Suppl. 1994;618:1–55
79. Arayne MS, Sultana N, Hussain F. Interactions between ciprofloxacin and antacids–dissolution and adsorption studies. Drug Metabol Drug Interact. 2005;21:117-29
80. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. Intern Med. 2007;46(12):823–829.
81. Oregon State University, Micronutrient Information Center, Potassium. [Erişim: 13 Mar 2019] Erişim adresi: https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/potassium
82. Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. Medicine (Baltimore) 1985;64:357–370
83. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet. 2000;356(9225):233-241
84. Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. Curr Protein Pept Sci. 2014;15(6):598-607
85. Oregon State University, Micronutrient Information Center, Selenium. [Erişim: 17 Şub 2019]

Erişim adresi: https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/selenium
86. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. [Erişim: 13 Mar 2019]

Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/
87. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. Arch Intern Med. 2010;170:256-61
88. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Selenium. [Erişim: 14 Mar 2019] Erişim adresi: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional
89. Peretz AM, Neve JD, Famaey JP. Selenium in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 1991;20:305–316
90. Sulli MM, Ezzo DC. Drug Interactions with Vitamins and Minerals. US Pharm. 2007;1:42-55
91. Bora Ö. Gıda Takviyesi Kullanım Araştırması.1. Gıda ve Beslenme Konferansı. Ankara,23 Kasım.2017
92. Ergen A, Bekoğlu FB. Türkiyede Besin Destek Ürünlerine Yönelik Görüşler ve Tüketici Profilini Tanımlamaya Yönelik Bir Araştırma. İşletme Araştırmaları Dergisi. 2016;8:323-341
93. Erden BF, Tanyeri P. Ülkemizde Vitamin ve Mineral Eklentilerin Akılcı Kullanımı. Sted, 2004;13:411-414
94. Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, et.al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. N Engl J Med. 2015;373:1531–1540
95. Alper N, Gıda ve beslenme, Takviye edici gıdaların resmi kontrolleri. 2018;2:10-13
96. Türkmen Z, Türkdoğru S, Mercan S, Açıkkol M. Bitkisel ürünlerin ve gıda destek ürünlerinin içeriklerinin adli ve hukuki boyutu. Adli Tıp Bülteni. 2014;19:38-48
97. Abe A, Kaye AD, Gritsenko K, Urman RD, Kaye AM. Perioperative analgesia and the effects of dietary supplements. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2014;28:183-189.