

BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

İçeceklerin İlaçlarla Etkileşimi

Greyfurt suyu, Alkol, Çay, Kahve

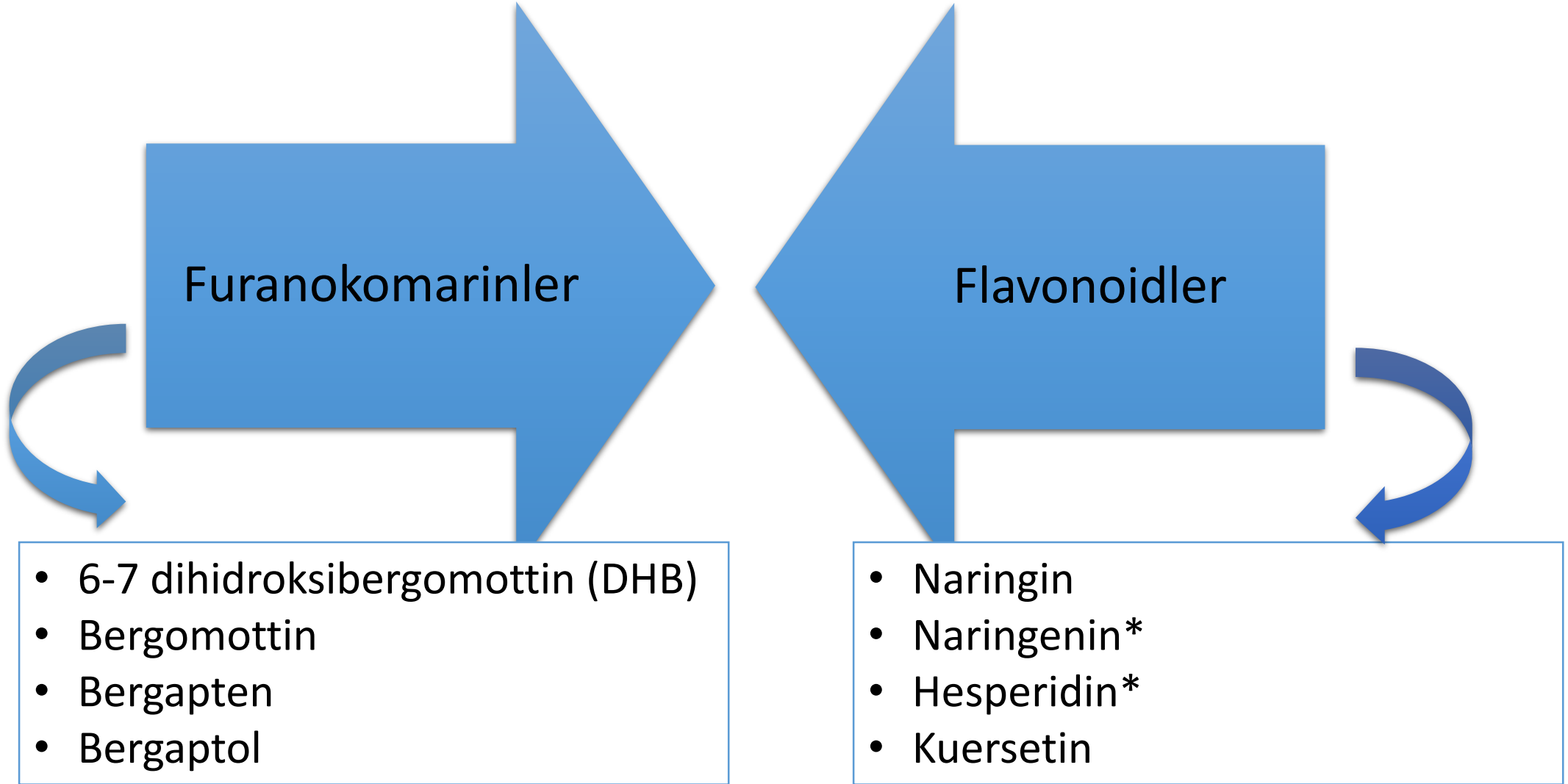
Arş. Gör. Dr. Esmâ ASİL

- Sitokrom P450 enzim sistemi; steroidler, hormonlar, prostoglandinler, lipitler ve yağ asitleri gibi birçok endojen maddenin metabolizmasında ve oral olarak alınan ekzojen bileşiklerin detoksifikasyonunda görevlidir.
- Yapılan çalışmalar greyfurtun ve greyfurt suyunun CYP450 enzim sistemi ve organik anyon transport polipeptit (OATP) üzerinden ilaç metabolizmasını etkilediğini göstermiştir.

Greyfurt suyu

- Greyfurt suyu ve ilaç etkileşimi, ilk kez Bailey ve arkadaşlarının etanol alımının kalsiyum kanal bloke edici felodipin üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında anlaşılmıştır.
- Çalışmada alkol tadını baskılamak için greyfurt suyu kullanıldığında kandaki felodipin konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir.

Greyfurt suyunun ilaçların farmakokinetiđi üzerindeki etkisi



- Greyfurtun içerisindeki biyoaktif bileşikler pek çok ilacın farmakokinetiğini etkilemektedir.

Bu etkileşim iki yolla olmaktadır.

1. Sitokrom P450 enzim sistem inhibisyonu
2. Organik anyon transport (taşıyıcı) polipeptidi inhibisyonu

1. Sitokrom P450 enzim sistem inhibisyonu

Greyfurtun içerdiği flavonoidler ve furanokumarinler sitokrom P450 enzim sisteminin izo enzimi olan CYP1A2, CYP2A6 ve CYP3A4'ün güçlü inhibitörü olarak etki eder.

Sonuçta ilacın kandaki konsantrasyonunun artışına bu da yan etki ve/veya toksik etki görülmesine neden olmaktadır.

☞ Greyfurtun bu etkisi geri dönüşümsüzdür ve 72saate kadar sürebilmektedir.

- Özellikle intestinal kanalda CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçlar etkilenmektedir.

☞Yapılan çalışmalar greyfurtun etkisinin oral yolla alınan ilaçlarda parenteral yolla alınanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu nedenle greyfurtun intestinal duvarda yer alan CYP3A4 enzimine karaciğerdekinden daha fazla etki ettiği belirlenmiştir.

2. Organik anyon transport/taşıyıcı polipeptit inhibisyonu

(OATP ilaçların taşınmasında rol alan bir proteindir.)

Greyfurtun içerisindeki flavonoidler OATP inhibe ediyor.

☞ OATP'nin inhibe olması; ilaçların biyoyararlılığının düşmesine, sistemik ve doku konsantrasyonunun ve etkinliğinin azalmasına neden olur.

☞ Greyfurtun CYP3A4 e olan etkisinden farklı olarak OATP'nin inhibe olması ilaçtan beklenen etkinin görülememesine neden olur.

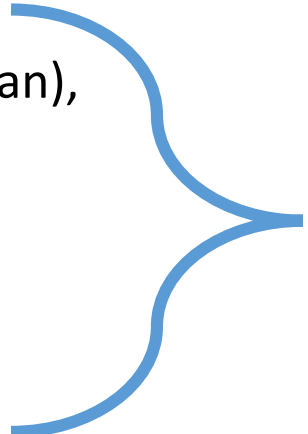
- Greyfurt suyunun OATP üzerindeki etkisi 4 saat içerisinde yok olur.

Aliskiren (Renin inhibitörü/antihipertansif ajan),

Celiprolol (Beta bloker)

Fexofenadine (antihistaminik),

Ciprofloxacın (antibiyotik)



Greyfurt tüketimi ile bu ilaçların alımı arasında minimum 4 saat olmalıdır

Greyfurt suyunun en sık etkileşimi olan ilaç grupları

- Kardiyovasküler ilaçlar
- Statin türevleri
- İmmünsupresif ajanlar
- Antibiyotikler
- Antihistaminikler

- Antihipertansif veya antianjinal olarak da kullanılan kalsiyum kanal blokörleri (amlodipine/Norvasc[®], diltiazem/Diltizem[®], felodipine/Plendil[®], benidipin/Benipin[®])



Greyfurt suyu tüketildikten en az 4 saat sonra ilaç alınmalı

Greyfurt suyu & Statinler

Simvastatin ve lovastatin ile greyfurt suyunun birlikte alınması ilacın kandaki konsantrasyonunu %260'a kadar arttırmakta!

☞ Ayrı zamanlarda alınması (12 saat aralıkla) %90 arttırmakta!

Atorvastatin konsantrasyonunu %80 arttırmakta! (*greyfurt suyunun tüketilme zamanından bağımsız olarak*)

Original Article

Effect of grapefruit juice on Sandimmun Neoral® absorption among stable renal allograft recipients

Claus Bistrup, Finn Thomsen Nielsen, Unni Elmer Jeppesen and Hans Dieperink

Department of Nephrology Y, Odense University Hospital, Odense, Denmark

Amaç

Sandimmun Neoral ve greyfurt suyu arasındaki etkileşimin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem :

8 adet böbrek nakli olmuş birey 4 hafta ara ile 2 defa 8 er saatlik çalışmalarla incelendi.
Bireyler sabah aç karnına sandimmunü suyla ya da greyfurt suyu ile tükettiler ve kanları alınarak siklosporin değerine bakılmıştır.

Çalışma sonucunda siklosporin kan düzeyinin normal olması gerekenden %38 daha fazla olduğu bulunmuştur.

Böbrek nakli sonrası hastalar sandimmun neoralı greyfurt suyu ile birlikte tüketmemeleri önerilmiştir.

İlaç dozunu azaltmak için greyfurt etkisinden faydalanabilir miyiz?

- ☞ Greyfurttaki flavonoid ve Furanokomarin içeriği hasat, depolama zamanı vs gibi etkilerle değişiyor.
- ☞ Greyfurtun sindirimi ve emiliminde bireysel farklılıklar etkili oluyor
- ☞ Genetik bozukluklar etkileşimde etkili

Bu nedenlerle greyfurttan böyle bir fayda sağlamak mümkün değil

Greyfurt dışında diğer turunçgiller?

- Seville portakalı,
- Tangelo,
- Minneolas (Tangelo ile greyfurt arasında bir meyve),
- Pummelos (Şadok Çin greyfurtu)
- Yıldız meyvesi (Star fruit)

Greyfurt ile benzer furanocoumarin içeriğine sahip olan turunçgillerin tüketimine dikkat edilmeli



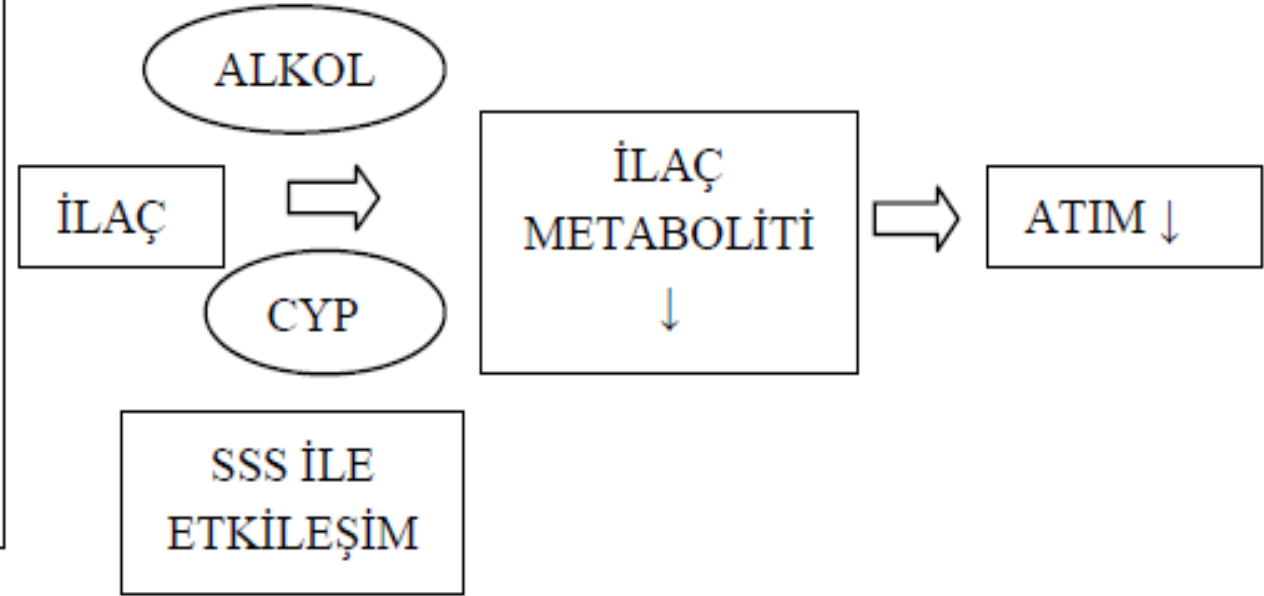
Alkol & İlaç Etkileşimi

- ✓ Akut ve kronik alkol alımı ile Sitokrom P450 enzimleri arasında etkileşim vardır.
- ✓ Kronik alkol alımı enzim indüksiyonuna, akut alkol alımı ise enzim inhibisyonuna neden olmaktadır.
- ✓ Alkol santral sinir sistemi depresanıdır ve denge kaybı, görme bozuklukları, hafıza kaybı, ağrıya karşı duyarlılığın azalması, insomnia ve uyku apnesine neden olabilir.

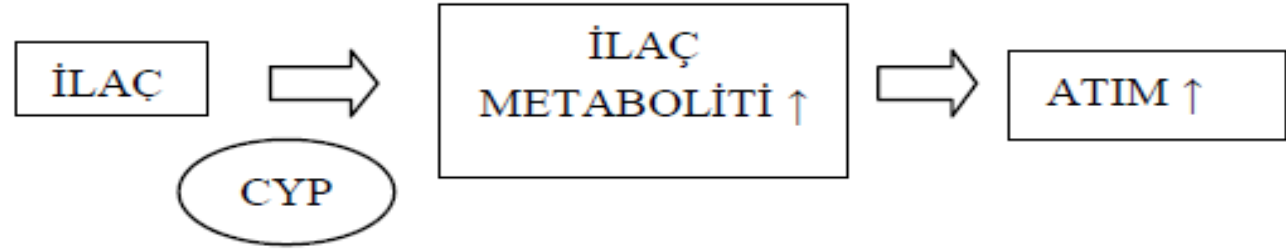
Alkolün yokluğunda, ilaçların metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan CYP



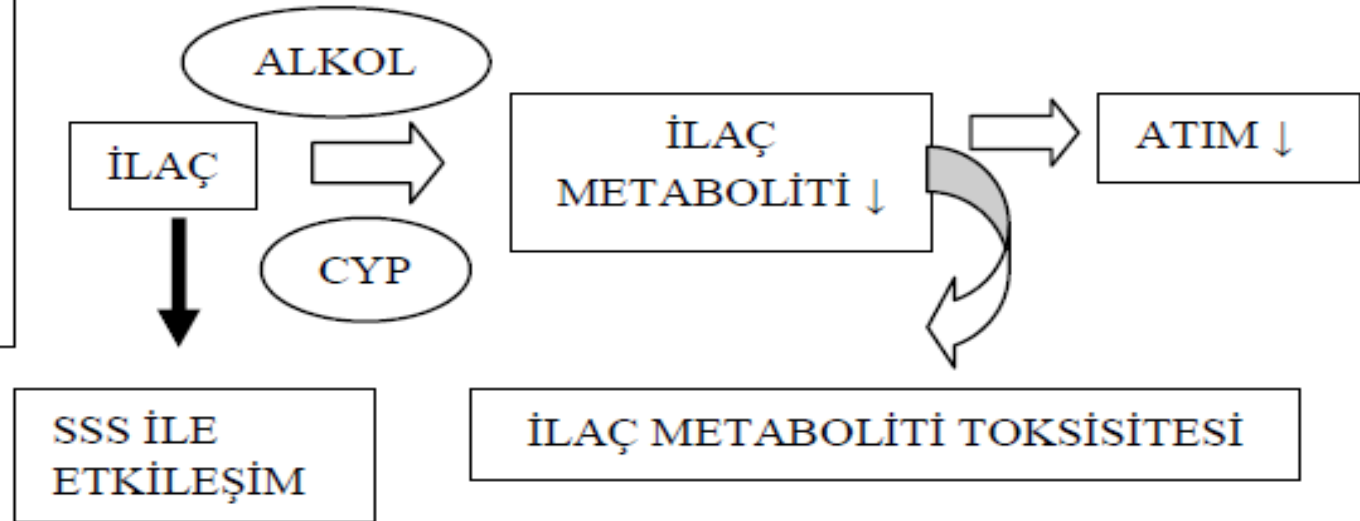
Orta düzey alkol tüketiminden sonra, hem alkol hem de ilaç arasında CYP için başlayan yarışmada, alkolün CYP ile daha fazla metabolize olması nedeniyle ilaç metabolizması ve atımı azalır. Bu durumda, ilacın vücutta kalan seviyeleri artar. Ayrıca, alkol ve ilaç arasındaki etkileşim santral sinir sisteminde (SSS) de görülebilir.



Kronik alkol alan bireyin alkol almadığı sürede CYP aktivitesi artar. Bunun sonucunda, ilaç metabolitleri ve atımı artar. Böylece, tedavi etkinliği azalabilir.



Kronik alkol alan birey alkol almışken CYP aktivitesi artar. Fakat CYP ilaçtan çok alkolün metabolize edilmesi yönünde çalışır. Bunun sonucunda, ilaç metabolitleri ve atım azalır. Böylece, tedavinin etkinliğinin azalması ve bazı toksik metabolitlerin birikimi görülebilir.



Kırmızı şarapta bulunan biyoaktif bileşikler etanolden bağımsız olarak CYP enzim sistemiyle etkileşime girer

resveratrol ve gallik asit inhibe eder

↳↳ karaciğerdeki CYP3A enzimi

Alkol İlaç Etkileşimi

İnce Barsaklarda

1. Epinefrin, amfetamin, atropin ve ilişkili ilaçlar alkol emilimini geciktirirler
2. Alkol, penisilin yıkımını arttırır ve oral alınan penisilin emilimini azaltır
3. İB'da alkol, inflammatör etkisiyle antibiyotiklerin; özellikle kanamisin sülfatın emilimini arttırır.
4. Çözücü etkisi nedeniyle, tablet veya kapsül olarak verilen az çözünür ilaçların emilimini hızlandırabilir. Nitrogliserinin emilimini bu şekilde arttırır.
5. Civa ve kurşun gibi ağır metallerin emilimini arttırır

Yüksek alkol alımıyla etkileşim görülen ilaç grupları

- Antipsikotikler
- Analjezikler
- Antibiyotikler
- Antikoagülanlar
- Antidiyabetikler
- Antihistaminler
- Antihipertansifler

Yüksek alkol alımıyla etkileşim görülen ilaçlar

1. Antidepresanlar

- I. Hipnotikler
- II. Antikonvulsanlar
- III. Sedatifler
- IV. Psikotropik ilaçlar
- V. Opioidler
- VI. H₁-antihistaminikler

SİNERJİK ETKİ

Alkol+Barbitürat →

kan etanol düzeyi 100 mg/dl

barbitürat düzeyi 0.5 mg/dl

ÖLDÜRÜCÜ

- Düşük-orta dozlarda hipnotikler + alkol → Sedasyon ↑
- Diazem + etanol → Letal potansiyel
- Benzodiazepamlar + *etanol* → *Beceri gerektiren aktivitelerde* ↓
- *Etanol + opioid* → *Letal potansiyel (doza bağlı)*
- *Sedatif trisiklik antidepresanlar* + etanol → Kardiyak aritmi ↑
- MAO inhibitörleri + şarap (tiramin ↑) → Akut HT krizi, letal reak

2. Antidiyabetik İlaçlar

- Antidiyabetik ilaçlar + alkol → Bozulmuş kan şekeri kontrolü
- Alkol, hepatik glikoneogenezisi bozar ve glikoneogenezise gerek duyulduğunda hipoglisemiye indükler
- Biguanidler + Alkol → Laktat kullanımını azaltır ve laktikasidoz riski artar
- Sülfonilüre + Alkol → Glikoneogenezis blokajı sonucu hipoglisemi riski artar



3. Diğer İlaçlar

- Warfarin ve Dilantin'in yarı ömrü alkoliklerde %50 oranında azalır.
- Fazla miktarda alınan alkol plazma K, Mg, P konsantrasyonlarını azaltır
- Alkol, plazma ürik asit konsantrasyonunu arttırır
- Alkol + spiramisin C → KC yağlanması üzerine artmış etki
- Metrazol, pentilen tetrozol (uyarıcılar)+alkol (↑ doz) → Konvülsiyon
- Parasetamol kronik alkolizm hepatotoksitesini arttırabilir.
- Antianjinal (nitrogliserin) + Alkol → Vazodilatasyon+Hipotansiyon
- Antihipertansif guanetidin + Alkol → Postural hipotansiyon artışı
- Antihipertansif hidrazin + Alkol → Sinerjistik etki
- Diüretikler + Alkol → Su-elektrolit dengesizlikleri

Çay-Kahve-İlaç Etkileşimleri

Ksantin Türevi	Diürez	SSS Ve Solunum Sitümülasyonu	Düz Kasları Gevşetme	Koroner Dilatasyon	Kalp Stimülasyonu
Teofilin	+++	++	+++	+++	+++
Kefein	+	+++	+	+	+
Teobromin	++	+	++	++	++

Kafein Alımının Sınırlandırılmasını Gerektiren İlaçlar

1. Simetidin (antiülser ilaçlar)
 2. Amitriptilin (trisiklik antidepresan)
 3. Fenelzin (antidepresan)
 4. Lityum (antimanik)
- Kafein lityum atımını 
 - Levadopa alımında kafein alınmamalıdır
 - Çay ve kahvenin aşırı tüketimi nöroleptik ilaçların teröpatik etkinliğini etkileyebilir
 - Aşırı kahve tüketimi bronşial dilatör olan **teofilinin** etkisini 
 - Kafein sınırlandırılmasının gerektiği ilaçlarla günde 1-3 bardak çaydan veya 1 fincan kahveden fazlası alınmamalıdır.

İLAÇ	BESİN	ETKİLEŞİM
Tranklizanlar	Alkol	Tansiyon yükselmesi ve nefes darlığına sebep olur.
Bronkodilatörler	Kafein, kolalı içecekler, kahve ve kahveli tatlılar	Kafein bu ilaç grubunun etkisini sınırlandırır.
Laksatifler	Gaz yapıcı yiyecek ve içecekler (süt, lahana v.b)	Bu besinler karın kramplarına sebep olurlar.
Antihistaminikler	Alkol	Sersemlik, uyuşukluk ve harekette yavaşlığa sebep olur.
Antiasitler	Süt ve süt ürünleri, yüksek posa içeren besinler (karnabahar, yeşil yapraklı sebzeler, pazı, lahana v.b)	Sütün içindeki protein mide asidini artırır, bu yüzden ilaç etkisini azaltır. Yüksek posalı besinlerde ilacın emilimini azaltır.
Monoamin oksidazlar	Kahve, çikolata, soya sosu, salam, sucuk, kaşar peyniri, şarap, bira, yoğurt gibi mayalanmış ve bekletilerek hazırlanmış yiyecekler	Beraber alındığında tansiyon yükselmesi, ateş basması, baş ağrısı, terleme, çarpıntı, görme bozukluğu gibi yan etkilere neden olur.

İLAÇ	BESİN	ETKİLEŞİM
Antibiyotikler / Tetrasiklin Grubu	Süt ve süt ürünleri	Besinlerdeki kalsiyumla birleşerek etkisi azalır.
Antibiyotikler / Penisilin Grubu	Asitli içecekler, kahve, narenciye suyu, domates	İlaçların etkisi azalacağından uzak durulmalıdır.
Tiroid ilaçları	Soya fasulyesi, lahana, Brüksel lahanası, şalgam	Tiroid bezini etkileyen bu yiyeceklerden uzak durmak gerekir.
Antihipertansifler	Et suyu tabletleri, meyankökü, tuzlu yiyecekler, kolalı içecekler, hazır paket gıdalar	Meyankökü ve sodyum kan basıncını, ani tansiyonu arttırarak ilacın etkisini engeller.
Antikoagülanlar	Koyu yeşil yapraklı sebzeler (Ispanak, lahana, pazı, roka, tere, maydanoz) Şalgam, kuşkonmaz, Brüksel lahanası, yeşil çay, yeşil mercimek	Bu besinler doğal pıhtılaşma mekanizmasını oluşturan K vitamini içerdiğinden bu grup ilaçların etkisini azaltırlar. Tüketimleri kısıtlanmalıdır.

İLAÇ	BESİN	ETKİLEŞİM
Ca antagonistleri	Greyfurt	Greyfurt, içilen ilaçların karaciğerde parçalanıp atılmasını engelleyen bir meyvedir Nifedipinin biyoyarlanımı ve etkisi %200 - %300 artacağı için birlikte tüketilmemelidir
Demir preparatları	Çay süt ve süt ürünleri	Çayda bulunan tanenler demir ile birleşerek çözünmez bileşikler oluştururlar. Sütte bulunan kalsiyum Fe emilimini azaltır
Antimigren preperatlar	Kahve çay	Ergotaminin absorpsiyonu hızlanır.
Potasyum tutucu diüretikler	Potasyum içeren Besinler(Muz,portakal)	Hiperkalemi oluşabilir.