

# İLAÇLAR İLE TEOFİLİN, TEOBROMİN, KAFEİN İÇEREN BESİNLER ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

Gül BAKTIR<sup>1\*</sup>, Emre Cemil GÜLER<sup>2</sup>

## İLAÇLAR İLE TEOFİLİN, TEOBROMİN, KAFEİN İÇEREN BESİNLER ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

### Özet

İlaç-besin etkileşimleri, ilaçların genellikle besinler ile birlikte alınmaları nedeniyle sıklıkla ortaya çıkar. Özellikle teofilin, kafein ve teobromin içeren ve çok yaygın olarak tüketilen besinler ile ilaçların etkileşimleri sık karşılaşılan durumların başında gelmektedir. Teofilin, teobromin ve kafein günlük olarak tüketilen çay, kahve, çikolata, kolalı içecekler, enerji içecekleri, dondurma gibi birçok yiyecek ve içeceğin, ilaçların absorpsiyonundan, metabolizmasından, dağılımından ve atılımından sorumlu çeşitli mekanizmalar aracılığı ile ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebilirler. Bu kapsamda besinler başlıca barsakta veya karaciğerde ilaç taşıyıcıları ve enzim sistemlerinin, örneğin sitokrom P-450 veya diğer enzimlerin aktivitelerini değiştirmektedir. Birçok kaynakta ilaçlar ile teofilin, teobromin ve kafein içeren besinler arasındaki etkileşimlerden sınırlı ve kısıtlı da olsa bahsedilmektedir. Genellikle ilaçların teofilin ve kafein içeren besinler arası klinik açıdan önemli etkileşimlere yol açtığı gözlemlenmiş ve daha detaylı inceleme gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu makalede, ilaçlar ile teofilin, teobromin ve kafein içeren besinler arasındaki etkileşimler derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** ilaç-besin etkileşimleri, teofilin, teobromin, kafein, ksantin alkaloidleri.

## INTERACTIONS BETWEEN DRUGS AND THEOPHILIN, THEOBROMINE, CAFFEINE CONTAINING FOODS

### Abstract

Drug-food interactions are frequently observed when used concomitantly. In particular, the interaction of drugs with widely consumed food containing theophylline, caffeine and theobromine is at the top of the list of such incidents. Theophylline, theobromine, and caffeine are often found in many foods and beverages such as tea, coffee, chocolate, cola drinks, energy drinks, icecream consumed daily have been observed to alter the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs, resulting in interactions via various mechanisms, mainly through major drug carriers and enzyme systems which are responsible for drug absorption, metabolism, distribution and excretion. Such interactions are highly likely to result from changes in the activities of the cytochrome P-450 enzyme system and other enzymes in the intestines and liver. Although some publications refer to the interactions between drugs and foods containing theophylline, theobromine and caffeine, limited data are available. It has often been observed that medicines lead to clinically significant interactions with theophylline and caffeine-containing foods, necessitating the need of more detailed investigation. The aim of this review is to compile interactions of drugs with theophylline, theobromine and caffeine-containing foods.

**Keywords:** drug-nutrients interactions, theophylline, theobromine, caffeine

## GİRİŞ

İlaç-besin etkileşimleri, herhangi bir ilaç ile birlikte alınan içecek ve yiyecekler arasında görülen, fiziksel, kimyasal veya fizyolojik ilişki sonucu ortaya çıkan, ilacın farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkilerinin değişmesine yol açabilen etkileşimlerdir.

Bu kapsamda, ilaçlar ile teofilin, teobromin ve kafein içeren besinler arasında, ilacın farmakokinetik özelliklerini (absorpsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını) veya farmakodinamik profilini (agonist, antagonist ve sinerjik etkiler) değiştirebilecek etkileşimlere sık olarak rastlanmaktadır [1]. Özellikle çay, kahve ve kakao, ksantin alkaloidleri veya metilksantinler olarak adlandırılan teofilin, teobromin ve kafein bakımından zengin olup barsak ve kara-

\* Sorumlu Yazar : İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
e-mail: gul.baktir@yeniyuzyil.edu.tr

<sup>1</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ciğerdedeki enzim ve taşıyıcıların işleyişlerini değiştirerek ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkileyebilirler [2].

### **Ksantin Alkaloidleri (Metilkstantinler)**

Teofilin, teobromin ve kafein olarak bilinen ve gerek kimyasal yapıları, gerekse farmakolojik özellikleri bakımından birbirlerine çok benzeyen bu alkaloidler çok sayıda bitki ve drogların bileşiminde bulunurlar [3, 4].

Metilkstantinler, alındıktan hemen sonra hızlıca emilirler ve altı - sekiz saat içerisinde yarılanırlar. Santral sinir sisteminde çok düşük stimulan etkiye sahiptirler. Özellikle teobrominin santral sinir sistemi üzerinde neredeyse hiçbir etkisi yoktur. En önemli etkileri, bronş düz kaslarının gevşemesine yol açmaktır. Bronkodilatör etkileri, fosfodiesteraz enziminin selektif olmayan bir şekilde inhibisyonu ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunda artış ile doğru orantılıdır. Bu etki nedeniyle özellikle teofilin astım ve KOAH' lı hastaların tedavisinde kullanılır. Aminofilin ve teofilin, ucuz olmaları sebebiyle KOAH tedavisinde tercih edilen ilaçlardır [3, 5]. Metilksantinler bol su ile birlikte alındıklarında diüretik etkileri de ortaya çıkar [3].

Metilksantinlerin sıklıkla karşılaşılan yan etkileri; baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, kusma ve gastrointestinal iritasyondur. Çeşitli hasta gruplarında yapılan ölçümler sonucunda teofilin kan düzeyleri 20mg/L'nin üzerine olan hastalarda ciddi aritmiler ve konvülsiyonlar görülebilir. Bu sebeple metilksantin grubu ilaçları kullanan kişilerde serum düzeylerinin belirli periyotlarda takip edilmesi gerekir [4].

### **Teofilin**

Önceleri diüretik olarak kullanılan teofilin, yıllar sonra bronkodilatör olarak astım tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Teofilin, 80 yıldan uzun bir süredir obstrüktif bronşiyal hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır, ancak birçok yan etkiye de sahip olduğundan günümüzde astım ve KOAH gibi hastalıklarda inhale edilen beta-2 agonistler daha yaygın olarak kullanılır [3, 6].

Teofilin'in bronkodilatör etkisi fosfodiesteraz-3 enziminin (PDE) inhibe edilmesi ile, anti-inflamatuvar etkisi fosfodiesteraz-4 enziminin (PDE4) ve histon deasetilaz-2 aktivasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak gerçekleşir [5, 7-9]. Bu mekanizmalar sayesinde teofilin, kortikosteroid direncini de engelleyerek astım veya KOAH' lı hastalarda etkili olabilmektedir [10]. Teofilin sistemik kronik tedavide yavaş salınımlı preparatlar halinde oral olarak veya astımın akut alevlenmesinde intravenöz olarak kullanılır. Teofilinin etkinliği, çeşitli hastalıklarda ve eş zamanlı ilaç tedavisi sonucu yükselen veya düşen, fakat temel olarak karaciğer metabolizması ile belirlenen kan konsantrasyonu ile ilgilidir. Teofilinin yan etkileri de plazma konsantrasyonu ile ilgilidir ve PDE (fosfodiesteraz enzimi) inhibisyonuna bağlıdır [11]. Başlıca yan etkileri aritmi, yüksek konsantrasyonlarda bulantı, kusma ve baş ağrılarıdır. Düşük dozda uygulanan teofilin, KOAH ve şiddetli astımda kortikosteroid direncini tersine çevirmede faydalı olabilir [10].

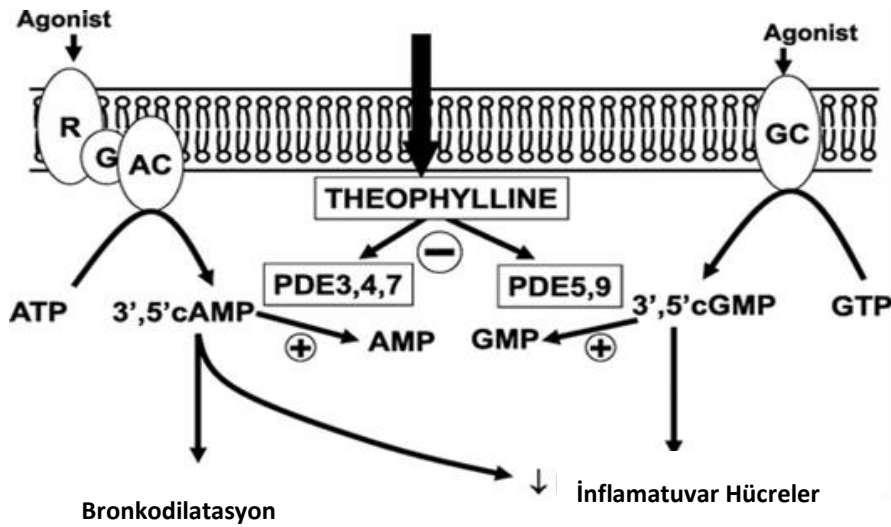
Teofilin, preterm bebeklerde tekrarlayan apne ve bradikardiyi önlemek için de kullanılmıştır. Bu endikasyonda kafeinden daha az etkilidir. [12].

Teofilin çay ve kakao çekirdeklerinde eser miktarda doğal olarak bulunmaktadır. Teofilin intravenöz ve oral olarak (hızlı veya yavaş salımlı tabletler) ya da daha fazla çözünür aminofilin etilendiamin tuzu olarak da kullanılabilir [3].

Teofilinin moleküler etki mekanizmaları 1. Fosfodiesteraz inhibisyonu (seçici olmayan), 2. Adenozin reseptör antagonizması (A1, A2A ve A2B reseptörleri) ve 3. Histon deasetilaz aktivasyonu şeklindedir [7-9].

### 1. Fosfodiesteraz İnhibisyonu

Teofilin, hücre içinde siklik nükleotidleri parçalayan, cAMP ve siklik 3', 5' guanozin monofosfat konsantrasyonlarının hücre içi düzeylerini arttıran fosfodiesteraz enzimlerinin (PDE) seçici olmayan inhibitörüdür. İnhibisyon derecesi terapötik konsantrasyonlarda düşüktür. Şekil 1' de de görülebildiği gibi, teofilin esas olarak PDE-3 (fosfodiesteraz-3 enzimi) aktivitesinin inhibisyonuyla bronş düz kaslarını gevşetir fakat maksimum gevşeme için nispeten yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç vardır.



Şekil 1: Fosfodiesteraz İnhibisyonu[11].

### 2. Adenozin Reseptör Antagonizması

Teofilin, adenozin A1 ve A2 reseptörlerini terapötik konsantrasyonlarda antagonize eder, fakat A3 reseptörlerinde daha az etkilidir. Adenozin, bronşiyal mast hücrelerinden histamin salınımı yoluyla astımlı bireylerde bronkokonstriksiyona neden olur ve bu etki teofilinin terapötik konsantrasyonları ile önlenir. Bununla birlikte, A1 reseptör blokajı, teofilinin konvülsiyon ve kardiyak aritmi gibi ciddi yan etkiler yaratmasına da neden olur [7, 8].

### 3. Histon Deasetilaz-2 Aktivasyonu

Düşük terapötik konsantrasyonlardaki (5 mg/L) teofilin, histon deasetilaz enzimini aktive eder. HDAC-2 (Histon deasetilaz-2 enzimi) aktivitesi ve ekspresyonunun belirgin bir şekilde azaldığı hücrelerde, teofilin HDAC-2 aktivitesini normale döndürür ve kortikosteroid direncini tersine çevirir. Bu etki, kortikosteroid-dirençli kronik obstrüksiyonu tedavi etmek için kullanılır [9].

Teofilinin bu etkisi, PDE inhibisyonu ve adenosin reseptörü antagonizmasından bağımsızdır. Teofilin, peroksinitrit oluşumunu azaltır, böylece astım ve KOAH'ta HDAC2 fonksiyonunu artırmak için bir başka mekanizma sağlar [9].

Bronşiyal hastalıklarda etkinlik derecesi ile serum teofilin konsantrasyonları arasında yakın bir ilişki vardır. 10 mg/L'nin altında bronkodilatör etkileri zayıftır ve 25 mg/L'nin üzerinde etkileri artar, hatta toksisite belirtileri görülebilir. Bu nedenle terapötik aralık genellikle 10 ila 20 mg/L (55-110 mcM) olarak belirlenmiştir.

Teofilinin nonbronkodilatör etkileri, 10 mg/L'nin altındaki serum konsantrasyonlarında da görülebilir, dolayısıyla bazı kaynaklarda terapötik aralığın 5 ila 15 mg/L olarak tanımlanması gerektiği vurgulanmaktadır [3 - 8].

### **Teobromin**

Teobromin, *Theobroma cacao* bitkisinde bulunan başlıca ksantin alkaloididir. Kakao ve çikolatanın içinde bulunan en önemli maddedir ve çikolatanın ruh halini yükseltici etkilerinin nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir.

Çikolatada bulunan teobromin miktarı, çikolatanın fazla miktarlarda güvenli bir şekilde tüketilebilmesine imkan verecek kadar düşüktür, ancak kedi ve köpekler gibi teobromini daha yavaş metabolize eden hayvanların fazla miktarda çikolata tüketmeleri zehirlenmeye sebep olabilir.

Teobromin teofiline kıyasla daha zayıf bir bronkodilatör etkiye sahiptir. Kafeine benzer şekilde yorgunluk ve hipotansiyonda etkilidir; zayıf bir santral sinir sistemi uyarıcısı, hafif bir diüretik ve solunum stimülanıdır [3].

Kafein metabolizma ile % 12 teobromin, % 4 teofilin ve % 84 oranında paraksantine dönüştüğü için besinlerle teobromin alınmasa bile vücutta oluşabilir. Karaciğerde, teobromin ksantine ve daha sonra metilürük asite metabolize edilir. Diğer metilksantinler gibi, teobromin de fosfodiesteraz inhibitörüdür ve adenosin reseptör antagonistidir. Teobromin'in yarılanma ömrü insanda 6-10 saat arasındadır [3].

Teobromin de, kafein gibi kan-beyin bariyerini geçer ve adenosin reseptörlerine bağlanır. Bu özellikleri, teobrominin ruhsal durum ve uyanıklık üzerindeki yararlı etkilerini gösterir, ancak besinlerle aşırı olmayan uygun miktarlarda alındığında merkezi sinir sistemi üzerine stimülan etkisinin olmadığı bildirilmiştir [13].

### **Kafein**

Kafein dünyada en çok tüketilen aktif farmakolojik maddelerden biridir. Kafein birçok besinde, (özellikle kahve çekirdekleri, çay yaprağı, kola meyvesi ve kakao tohumlarında, ayrıca az miktarlarda yerba mate ve guaranada bulunur. Kahve, başlıca kafein yanında diterpenler, klorojenik asit ve bazı polifenoller de içerir [3, 14].

Bir fincan kahve (150ml) içerisinde bulunan kafein miktarı 60 - 120 mg'dır [14]. Amerikan diyetinin içerdiği toplam kafein miktarının %71'i kahveden gelmektedir.

Kafein çeşitli analjezikler, diyet / besin yardımcıları ve soğuk algınlığı / grip ilaçları da dahil olmak üzere bir dizi farmakolojik preparat ve reçetesiz ilacın bileşiminde de bulunmaktadır [3].

Kafeinin periferik ve santral sinir sistemi üzerine birçok etkisi vardır. Adenozin reseptörlerini antagonize ederek merkezi sinir sistemi stimülasyonu, metabolizma ve solunum hızında artma, diürez ve kan basıncında yükselme, başlıca etkileridir [14-18].

Kafein sinirlilik, uykusuzluk, diürez, aritmi, baş ağrısı, taşikardi, solunum hızlanması gibi birçok yan etkiler oluşturabilmektedir, bu nedenle sınırlı miktarlarda alınmalıdır. Günlük kullanım 500 - 600 mg' ı (4-7 fincan kahve) aşarsa önemli sağlık sorunları meydana getirebilmektedir.

Kahvede bulunan kafestol ve kahveol yağları kolesterol seviyesini direkt olarak etkilerler. Kafestol ve kahveol diterpenoid yağ bileşikleridir, bu bileşiklerin konsantrasyonu kahvenin hazırlanma şekline göre değişir ve kolesterol seviyesini direkt olarak etkiler [14, 15, 17]. Randomize kontrollü bir çalışma sonucunda kaynamış kahve tüketiminin, serum kolesterol düzeylerini ve koroner kalp hastalığı riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Kahvenin, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, aritmi, kalp yetersizliği ve kalp üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. [14, 17].

Kafeinin birincil etki mekanizması beyindeki adenozin reseptörlerinin antagonizmasıdır. Kafein bu etkisiyle uyuşukluğu geçici olarak önler veya hafifletir ve böylece uyanıklığı korur, ayrıca kan basıncında yükselmeye neden olur [13, 14]. Kafein fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP'yi yükseltip protein kinaz'ı aktive eder, böylelikle vasküler tonusu etkiler. Kafein, plazma katekolamin seviyesinde artış da meydana getirir. Hipertansif hastalarda kafeine bağlı olarak meydana gelen stres yanıtı plazma adrenokortikotropin ve kortizol düzeyini artırır. Kafeinin fazlaca tüketilmesi idrar volümü ve sodyum atılmasında artışa sebep olur [14-18].

Kahve veya diğer içeceklerden alınan kafein, sindirimden 45 dakika içinde ince bağırsak tarafından emilir ve tüm vücut dokularına dağılır. Kafeinin pik kan konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır, karaciğerde özellikle CYP1A2 izoenzimi ile üç ana maddeye metabolize edilir: paraksantin (% 84), teobromin (% 12) ve teofilin (% 4) [3].

Sağlıklı yetişkinlerde, kafeinin yarı ömrü 3 ila 7 saat arasındadır [3, 14]. Kafeinin yarılanma ömrü kadınlarda erkeklere göre % 20 ile 30 oranında daha kısadır. Kafein hızlı bir şekilde tüm vücuda yayılarak kan-beyin engelini geçer ve özellikle anne sütünde, fetüste, plasentada amniyotik sıvıda bulunur [3].

Kafeinin metabolitlerinden teofilinin tedavide kullanılan terapötik dozu kafein metabolizmasından elde edilen teofilin seviyelerinden çok daha yüksektir. Bahsedilen metabolitlerin her biri, ikincil metabolizma sonrası idrarla atılır. Kafein, ciddi karaciğer hastalığı olan bireylerde birikerek, yarılanma ömrünü uzatır [3, 14-18].

### **Ksantin Alkaloidleri İçeren Besinler**

Ksantin alkaloidleri içeren başlıca doğal besinler kahve, kakao ve çaydır. Bu doğal bitkiler dışında kolalı içecekler, enerji içecekleri, çikolata, kakao ve çikolata katkısıyla hazırlanan diğer içecek (örn. sıcak çikolata, kahve ve kakao likörleri) ve yiyecekler (dondurma ve diğer bazı pasta-ne ürünleri) de ksantin alkaloidleri içerir.

Kahve ve kakao çekirdekleri, özellikle kafein ve teobromince zengindir, dolayısıyla aşırı miktarda tüketildiklerinde migren, hipertansiyon gibi bazı sağlık sorunlarına ve ilaçlarla birlikte alındığında istenmeyen etkileşimlere yol açabilirler [14, 17].

Hem okolatada, hem de kahve ve kakao çekirdeklerinde bulunan metilksantinlerin miktarı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişlik gösterebilmektedir; hazırlama yöntemleri, genetik farklılık, coğrafi konum, hasat zamanında toplanan çekirdeklerin olgunlaşma süreçleri gibi. Metilksantinler stimölan etkiye sahip olduklarından okolata, kahve ve kakao uyarıcı etki gösterirler [3, 14-19].

### **Teofilin, Teobromin ve Kafein İçeren Besinler ile İlaçlar Arasındaki Etkileşimler**

#### **Kahve**

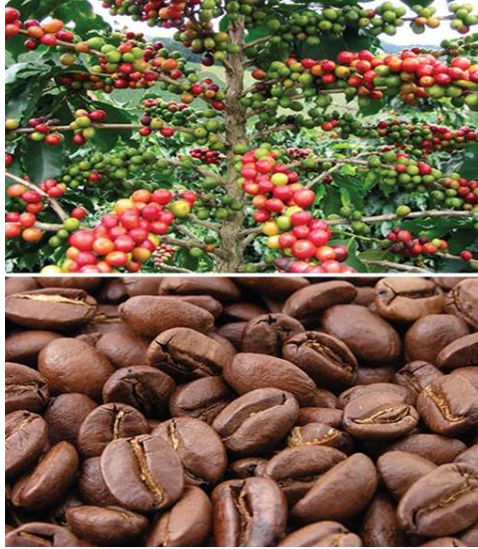
Kahve ağacı, Latince ismi *Rubiaceae* olan Kökboyasığiller familyasının *Coffea* cinsinde yer alan bir bitkidir.

Çok sayıda *Coffea* türü varsa da, ekonomik anlamda iki tanesi önemlidir: *Coffea arabica* (Arabica) ve *Coffea canephora* (Robusta) [18].

Arabica, dünyadaki en yaygın kahve ağacıdır; elde edilen ürün daha kaliteli olduğu için yaygın olarak yetiştirilmektedir. Robusta daha nemli, sıcak bölgelerde de yetiştirilebilir ancak ürünü daha kalitesizdir.

“Gold” adı altında satılan kahveler genellikle Arabica’dan yapılır. Aralarındaki en önemli fark, Arabica ekirdeklerinin %1-2, Robusta çekirdeklerinin ise % 2-5 kafein içermesidir. Ayrıca Robusta daha asidik olup, sindirimi daha zordur.

İimleri açısından ise, Arabica daha hafif ve aromatik iken, Robusta daha acımsı ve daha az lezzetlidir.



**şekil 2:** Kahve ağacı – ekirdekleri [19].

Türk kahvesinin kültürümüzde apayrı bir yeri olduğu kuşkusuzdur ve diğer ölkelerde de çok sevilmekte ve yaygın olarak tüketilmektedir [20].

Ancak zaman içerisinde, kahve çekirdeklerinin farklı şekillerde çekilmesi, kavurulması, demlenmesi ve yardımcı ürünlerle karıştırılması gibi farklı hazırlama teknikleri sonucunda farklı kahve çeşitleri de ortaya çıkmıştır.

Günümüzde sıklıkla tüketilen kahve çeşitlerinin içerdiği kafein miktarları aşağıda verilmektedir:

Filtre kahve 1 fincan	:135-200mg
Espresso 1 fincan	:100mg
Cappuccino 1 fincan	:100mg
Hazır kahve 150 cc	:57mg
Türk kahvesi 1 fincan	:57mg
Dekafeinize kahve 150 cc	: 5 mg



Şekil 3: Türk kahvesi [20].

Kahve dışındaki içeceklerin kafein miktarları (mg) şöyledir: Demleme çay (175 ml: 20 - 110 mg), Ice Tea (330 ml: 70 mg), Hazır çay (200 ml: 30 mg), Kola (330 ml: 30 - 56 mg), Diyet Kola (330 ml: 38 - 45 mg) [21].

Tablo 1’de bazı yiyeceklerin içerdiği kafein miktarları verilmektedir:

**Tablo 1:** Farklı miktarlarda kafein içeren yiyecekler[21].

Kafein içeren yiyecekler	Kafein miktarı (mg)	
Kahveli dondurma	1 kase	40-60
Klasik çikolata	50g	3-63
Çikolatalı gofret	1 bar (46 g)	5
Siyah çikolata	1 bar (41 g)	31
Çikolatalı dondurma	50 g	2-5

Kahvede, çayda, kakaoda, çikolatada ve kolalı içeceklerde bulunan kafein dünya çapında yoğun olarak tüketildiğinden ile besinler ve içeceklerle alınan kafein pek çok ilaç ile etkileşmeye girerek tedavide olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir.

Kafeinin oluşturabileceği bildirilen toplam 82 ilaç etkileşiminden 25' i klinik açıdan orta-ciddi derecede önemlidir. Tablo 2, bu etkileşimlerin bazılarını göstermektedir:

**Tablo 2:** Kahve ile ilaçlar arasındaki klinik açıdan önemli etkileşimler[22].

<b>İlaç</b>	<b>Kahve ile etkileşim sonucu oluşan etki</b>
Anagrelid	Ödem, artan kalp hızı, düşük tansiyon, düzensiz kalp atışı.
Asenapin	Asenapinin kan konsantrasyonları toksik düzeylere yükselir.
Bendamustin	Kemik iliği işlevini etkileyerek anemi, kanama ve enfeksiyonlara neden olabilir.
Dipiridamol	İlacın etkisi için beklenenden daha büyük dozlar gerektirir
Fluvoksamin	Kafein doz aşımı semptomlarına yol açabilir.
Hidroksiprojesteron	Kafeinin etkilerini azaltır.
Lityum	Lityum toksisitesi oluşabilir.
Metotreksat	İlacın romatoid artritteki etkinliği azalır.
Parasetamol	Kafein parasetamolun emilimini artırabilir.
Pimozid	Pimozid kan düzeyleri yükselir, kalp ritmi etkilenebilir.
Rasajilin	İlacın etkinliği artar, ciddi yan etkiler görülebilir.

Belirtilen etkileşimlere ek olarak, aşağıdaki etkileşimler de klinik bakımdan önem taşımaktadır [22].

Anti konvülsan ilaçlardan karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital ve valproat kafein içeren besinler veya içecekler ile beraber alındıklarında antikonvülsan etkiyi önemli oranda azaltır.

Antipsikotiklerden klozapin ise kafein içeren besinler veya içecekler ile birlikte alındığında ilacın kandaki miktarı artar ve yan etkiler ortaya çıkabilir [22].

Siprofloksasin, levofloksasin ve trovafloksasin gibi fluorokinolon grubu antibiyotikler kafeinin kan konsantrasyonunu artırabilir ve sonuçta kafeinin uyarıcı etkisi artar.

Lorazepam, diazepam, alprazolam gibi trunkilizanlar/anksiyolitikler kafein ile birlikte alındığında bu ilaçların etkileri azalır, sinirlilik, hiperaktivite ve uyarılabilirliğe sebep olabilir.

Psödoefedrin, kafein alımıyla oluşabilen ajitasyon ve anksiyete hissini artırır.

Tizanidin kahve ile birlikte alındığında düşük tansiyon, baş dönmesi ve bayılma gibi belirtiler ortaya çıkarabilir.



### Kakao ve Çikolata

"İhtiyacım olan tek şey aşk, evet, ama ben küçük bir parça çikolatayı tercih ederim dostlarım, çünkü acıtmaz." Charles Bukowski [23].

Kakao (*Theobroma cacao*), 4-8 metre boyunda ebegümeçigiller (Malvaceae) familyasından olan bir ağaç türüdür [3].

Çikolata, tropik kakao ağacının çekirdek denilen tohumlarından yapılan, kalori değeri yüksek, enerji veren bir yiyecektir.



**Şekil 4:** Kakao ağacı ve meyvesi[23].

Köleliğin hüküm sürdüğü Maya ve Aztekler'de kakao para birimi olarak kullanılmaktaydı. O dönemlerde 1 kakao çekirdeği = 1 domates, 4 kakao çekirdeği = 1 bal kabağı, 10 kakao çekirdeği = 1 tavşan, 100 kakao çekirdeği = 1 köle değerini taşırdı. Günümüzde ise 100 kakao çekirdeğinden ortalama 110 gram yani bir tablet çikolata elde edilir. Çikolataya istendiğinde fıstık, fındık, çeşitli meyveler ve süt de katılabilir [23].

Kakao yağı, içerisinde çokça metilksantin bulunan ve çikolata yapımında kullanılan en pahalı katkı maddesidir. Çikolata yaklaşık 1/3 oranında kakao yağı içerir, çikolatanın kendine özgü lezzetini kakao yağı vermektedir. Kakao yağı sadece çikolata gibi besin değerine sahip gıdaların içerisinde bulunmaz, kozmetik sanayiinde ve eczacılıkta merhem, pomad v.d. dozaj formlarının yapımı aşamasında da kullanılır [3].

Çikolata, kafein ve kakao içeriği bakımından zengindir. Bitter çikolata denilen siyah çikolata % 45-59 kakao içerir ve 100 gramlık bir porsiyon çikolatada ortalama olarak 45 mg kafein bulunur. Çikolatadaki kateşin, çayda bulunan kateşin içeriğine göre 4 kat daha yüksektir. Kakao, çay ve kırmızı şaraba göre daha fazla fenolik fitokimyasal ve daha yüksek bir antioksidan kapasiteye sahiptir [24].

Teobromin ve teobromin içeren diğer besinler/içecekler, örn. çikolata ile ilaçlar arasında, tüketilen miktara bağlı olarak çeşitli etkileşimler meydana gelmektedir. Aşağıda bu etkileşimlere örnekler verilmektedir [25-28].



**Şekil 5:** Kakao çekirdekleri [23].

NSAİ ilaçlardan asetaminofen, çikolata ile beraber alındığında içerdiği kafein sebebiyle ilacın vücutta ki absorpsiyonunu artırır.

Bronkodilatatörlerden teofilin, çikolata ile birlikte vücuda alındığında ilacın vücuttaki toksisitesini artırır yanı sıra sinirlilik, bulantı, kusma gibi etkiler oluşturur.

Antiaritmik ilaçlar, çikolata ile beraber alındıklarında düzensiz kalp atış riskini artırır ve taşikardi oluşturur.

Genellikle soğuk algınlığı ilaçlarının bileşiminde bulunan efedrin ve psödoefedrinler, çikolata ile birlikte alındıklarında sinirlilik ve anksiyete riskini büyük bir oranda artırırlar [28].

MAO (mono amin oksidaz) inhibitörleri, aşırı miktarda çikolata ile tüketilmemesi gereken bir ilaç sınıfıdır.

Çikolatadaki kafein, metilfenidat gibi uyarıcı ilaçlarla etkileşime girerek etkilerini artırır veya zolpidem gibi sedatif hipnotiklerin etkisini azaltır.

Azitromisin, teobromin ile beraber alındığında teobrominin metabolizması yavaşlar.

Çay

Çay(*Camelia sinensis*), içerik bakımından kafein ve teofilince zengin en önemli bitkilerden biridir. [29, 30].



### Şekil 6: Çay bitkisi [30].

Çay yapraklarının işleme tekniği, tipi (beyaz, yeşil, siyah) ve fermentasyonu içerdiği kafein ve teofilin düzeyini belirler [31].

Siyah çay, yeşil çay ve beyaz çaydaki kafein miktarları 250-300 mL' de sırasıyla yaklaşık olarak 50 mg 20 mg ve 10 mg' dir. Teofilin içeriği ise bu çay türleri arasında farklılık göstermemekte olup yaklaşık 1 mg' dir [31].

Yeşil çay kateşinler ve kateşin türevlerini kapsayan flavonoidler bakımından zengindir. Yeşil çayın bileşiminde kateşinin birçok formu bulunmaktadır. Epigallokateşin gallat, kateşinler içinde en fazla antioksidan özelliğe sahip olan bileşiktir [32].

Yeşil çay, yüksek konsantrasyonda epigallokateşin gallat (EGCG), epikateşin (EC), epigallokateşin (EGC) ve epikateşin gallat (EKG) içeren kateşinler içerir. 100 gram yeşil çaydan yaklaşık olarak 28 gram ham kateşin elde edilir].

Yeşil çayın doğal olarak kafein içermediği konusunda genel bir inanış olmasına rağmen, yeşil çay kafein içerir. Yeşil çay bileşimindeki kafein oranı için kesin bir değer vermek çok zordur, çünkü kültür bitkilerinden hazırlanan diğer içeceklerde olduğu gibi kafein içeriğini değiştirebilen çok sayıda faktör vardır [33]. Ancak genellikle, bir fincan saf yeşil çayın yaklaşık 25 miligram kafein içerdiği belirtilmektedir. Bu değer, bir fincan kahvede bulunan kafein miktarının yaklaşık 1/ 4'ü ve bir fincan siyah çayda bulunan kafein miktarının yaklaşık 1/ 2' si demektir. Demleme süresinin uzunluğu da kafein içeriğini etkiler - daha uzun demleme daha yüksek kafein içeriğine yol açar.

Benzer şekilde, kahvehanelerde veya çay dükkanlarında hazırlanan şişelenmiş yeşil çay gibi, ticari olarak temin edilebilen yeşil çay içeceklerinde de kafein miktarı bakımından çok fazla değişiklik görülür. Genel olarak yeşil çay 12 - 75 mg kafein veya diğer bazı yeşil çay türleri (örn. Matcha Yeşil Çayı) daha yüksek miktarlarda kafein içerebilmektedir [33].

Yeşil çayda bulunan kafein sinir sistemini uyarabilir. Bu nedenle, uyarıcı ilaçlarla birlikte yeşil çayın alınması, artmış kalp atış hızı ve yüksek tansiyon gibi ciddi sorunlara neden olabilir.

Çay, kafeinin yanı sıra teobromin ve teofilin de içermektedir [3, 29]. Ancak düşünülenin aksine, çaydaki teofilin miktarı çok düşüktür, örn. bir fincan çay (250-300 mL) yaklaşık bir miligram teofilin içerir. Astım tedavisinde kullanılan tabletlerin içerdiği teofilin miktarı (100-400 mg'a kadar) ile karşılaştırıldığında, çayın içerdiği teofilin önemsenmeyecek bir miktardadır. Ancak yine de, tüketilen çay miktarına bağlı olarak ender de olsa bazı etkileşimler meydana gelebilir.

Teofilin, bir ksantin türevi olması nedeniyle çay ile beraber ilaç olarak tüketildiğinde merkezi sinir sistemini uyarıcı etkisi artabilir. Teofilin kullanılırken çay tüketiminin çok fazla miktarlarda olması, teofilin toksisitesi riskini artırabilir. Demir içeren preparatlar ise çay ile beraber alındıklarında demirin vücuttaki emilimi azalır, ancak bu etkileşimde metilksantinler rol oynamaktadır [32].

Yeşil çayın CYP enzim aktivitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan klinik çalışmalar sonucunda başarı elde edilememiştir. Yeşil çay, OATP'ler (Organik anyon taşıyıcı proteinler) üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle önemlidir. Bir kupa yeşil çayın (örneğin 240-300 mL) tüketimi, EKG ve EGCG'nin bağırsak konsantrasyonunun OATP aktivitesini inhibe eden aralık içinde olmasına neden olur [33].

Çayın içerdiği teobromin miktarı, teofilinden de düşük olup, kaynakların çoğunda teobromin için herhangi bir değer belirtilmemektedir. Bu nedenle çay ile ilaçlar arasında, teobromine bağlı herhangi bir etkileşime rastlanmamıştır.

## 6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Besinlerle ilaçlar arasındaki etkileşimlerin genellikle ilaç metabolizması veya taşınması düzeyinde, diğer bir deyişle farmakokinetik düzeyde meydana geldiği görülmektedir. Tüketilen gıdaların türü, miktarı ve zamanlaması, birlikte alınan ilacın çözünmesini, emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını etkiler.

Besinlerin bir ilaç taşıyıcısının veya enzimin substratı olup olmadığı ve bu proteinleri inhibe edip etmediği bilgisi, farmakokinetik etkileşimleri öngörmeyi mümkün kılar. Bazı sitokrom P450 enzimleri, aynı enzim tarafından metabolize edilen bütün bir ilaç grubunun biyoyararlanımını etkileyebilirken, enzim indükleyiciler genellikle etkinlik kaybına katkıda bulunurlar. Genel bir prensip olarak, hızlı metabolize olan ve biyoyararlanımı düşük olan ilaçlar, besinlerle daha yüksek bir etkileşim riski taşırlar. Besinler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşimlerin tahmin edilmesi ise, etki mekanizmalarının daha derin bir anlayışını gerektirir.

Ksantin alkaloidleri içeren başlıca doğal besinler kahve, kakao ve çaydır. Bu doğal bitkiler dışında kolalı içecekler, enerji içecekleri, çikolata, dondurma, kakao ve çikolata katkısıyla hazırlanan diğer içecek ve yiyecekler de ksantin alkaloidleri içerir.

Kahve ve kakao, özellikle kafein ve teobromince zengin metilksantin içeren besinlerin başında yer alırlar ve aşırı miktarda tüketildiklerinde migrene, hipertansiyon gibi kardiyovasküler problemlere yol açabildikleri gibi, ilaçlarla birlikte alındıklarında istenmeyen etkileşimlere de sebebiyet verebilirler. Kafein, pek çok katı ve sıvı besin yanında çeşitli analjezikler, diyet / besin yardımcıları ve soğuk algınlığı / grip ilaçları da dahil olmak üzere bir dizi farmakolojik preparat ve reçetesiz satılan ilacın ve ara ürünlerin bileşiminde de bulunduğu için, birlikte kullanım sırasında dikkat edilmelidir.

Çay, özellikle kafein içeriği nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşime girebilir, buna karşın sanılanın aksine çok düşük miktarda teofilin içerdiğinden, teofiline bağlı ilaç-besin etkileşimlerine genellikle rastlanmamaktadır. Çayın içerdiği teobromin miktarı, teofilinden de düşük olup, kaynakların çoğunda teobromin için herhangi bir değer belirtilmemektedir. Bu nedenle çay ile ilaçlar arasında, teobromine bağlı herhangi bir etkileşime rastlanmamıştır.

Kahve, çay, kakao ve bunlardan hazırlanan ürünler, içerdikleri metilksantinlerin periferik ve santral sinir sistemine etkileri ve reçeteli veya reçetesiz olarak kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleri nedeniyle, özellikle gebelerde, bebek ve çocuklarda, yaşlı hastalarda uygun miktarlarda ve dikkatli bir şekilde tüketilmelidir.

Ülkemizde çok yaygın olarak tüketilmekte olan kahve ve çayın ilaçlarla etkileşimleri genellikle göz ardı edilmektedir. Akılcı ilaç kullanımında çok önemli rolü olan eczacılar, hastaları ve genel olarak toplumu bu konuda bilinçlendirmeli, kahve, çay, kakao ve bunlardan hazırlanan ürünlerin ilaçlarla etkileşimleri konusunda aydınlatmalı ve uyarmalıdır. Ayrıca hekimler ve eczacılar, hastanın öyküsünü alırken, hastayı metilksantin içeren ürünlerin tüketimi hakkında da sorgulamalıdır.

### Kaynaklar

- [1]. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, ve ark., "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients". *BMJ*;329:15-9, (2004).
- [2]. Kashuba A, Park JJ, Persky AM, Drug metabolism, transport, and the influence of hepatic disease. In: Burton M, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. *Applied Pharmacokinetics*. Baltimore, Md: Lippincott Williams and Wilkins;.s.121–164, (2006).
- [3]. Goodman & Gilman. *Tedavinin Farmakolojik Temelleri*. Metilksantinler, s. 336, 727-730, 920. Çeviri Editörü: Süzer Ö.Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, (2009)
- [4].Survey of caffeine and other methylxanthines in energy drinks and other caffeine-containing products (updated). *Food Surveillance Information Sheet*, (144): 26,(No.103revised), (1998).
- [5]. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*; 320: 1521-5, (1989).
- [6]. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med*; 334:1380–1388, (1996).
- [7]. Polosa R, Blackburn MR. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci*;30.528–535, (2009).
- [8].Persson CGA, Karlsson J-A, Erjefalt I: Differentiation between bronchodilation and universal adenosine antagonism among xanthine derivatives. *Life Sci* 30:2181, (1982).
- [9]. Osoata GO, Yamamura S, Ito M, Vuppusetty C, Adcock IM, Barnes PJ, Ito K. Nitration of distinct tyrosine residues causes inactivation of histone deacetylase 2. *Biochem Biophys Res Commun*;384:366– 371, (2009).
- [10]. To Y, Ito K, Kizawa Y, Failla M, Ito M, Kusama T, Elliot M, Hogg JC, Adcock IM, Barnes PJ. Targeting phosphoinositide-3-kinase-d with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*;182:897–904, (2010).
- [11]. Michalski JM, Golden G, Ikari J, Rennard SI. PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther*;91.134–142, (2012).

[12]. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 12: CD000140, (2010).

[13]. Judelson DA, Preston AG, Miller DL, Muñoz CX, Kellogg MD, Lieberman HR, Effects of theobromine and caffeine on mood and vigilance. J Clin Psychopharmacol. Aug;33(4):499-506, (2013).

[14]. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. Food Additives and Contaminants 20(1): 1-30,(2003).

[15]. Nurminen M, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. European Journal of Clinical Nutrition.;53(11):831-39, (1999).

[16]. Patil H, Lavie C, O'Keefe J. Cuppa Joe: Friend or Foe? Effects of Chronic Coffee Consumption on Cardiovascular and Brain Health, Missouri Medicine.; 108(6): 339-46, (2011)

[17]. Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. Vascular Health and Risk Management.;4(5):963-70, (2008).

[18]. Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and Cardiovascular disease: In vitro, cellular, animal, and human studies. Pharmacological Research.; 55(3):187-98, (2007).

[19]. Kahve Bitkisi. <http://pasadankahve.com/kahve-hakkinda/kahve-bitkisi> Erişim Tarihi: 06. 04. 2018

[20]. Kırk Yıllık Hatırın Sahibi: Türk Kahvesi. <https://www.beyaztarih.com/resimlerle-tarih/detay/kirk-yillik-hatrin-sahibi-turk-kahvesi> Erişim Tarihi: 23. 04. 2018.

[21]. Çakır Ercil S, Kafein: Kafein Kaynakları, Besinlerdeki Kafein Miktarları ve Kafeinin Zararları. [http://www.tavsiyedyorum.com/makale\\_6059.htm](http://www.tavsiyedyorum.com/makale_6059.htm) Erişim Tarihi: 23. 04. 2018.

[22]. 25 Most Severe Caffeine and Drug Interactions <https://www.caffeineinformer.com/caffeine-drug-interactions>. Erişim Tarihi: 11. 03. 2018.

[23]. Minik Bir Çekirdekten Çıkıp Çikolataya Dönüşen Kakaonun Serotonin Dolu Yolculuğu. <https://yemek.com/kakao-nedir-kakaonun-tarihi-cikolata-nasil-yapilir/#gref> Erişim Tarihi: 23. 04. 2018.

[24].Lee KW, Kim YJ, Lee H, Lee CY. Cocoa Has More Phenolic Phytochemicals and a Higher Antioxidant Capacity than Teas and Red Wine. Journal of Agricultural and Food Chemistry.;51 (25), 7292-7295, (2003).

[25]. Theobromine Drug Interactions<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01412> Erişim Tarihi: 23. 04. 2018.

[26].Jayson C, Caffeine vs. Chocolate: A Mighty Methyl Group.

<https://scienceandfooducla.wordpress.com/2015/09/29/caffeine-vs-chocolate-a-mighty-methyl-group/>

Erişim Tarihi: 23. 04. 2018.

[27].Matissek, R. Evaluation of xanthine derivatives in chocolate - nutritional and chemical aspects. Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung A, 205: 175-184, (1997).

[28].Drug-Herb Interactions: Ephedrine and Pseudoephedrine.

<http://www.the-cma.org.uk/articles/ephedrine-and-pseudoephedrine-3211/> Erişim Tarihi: 03. 05. 2018.

[29].Lowry, N, Tea and Theophylline

<http://helios.hampshire.edu/~nINS/mompdfs/TeaTheoph.pdf> Erişim Tarihi: 18. 05. 2018.

[30].Çay Bitkisinin Özellikleri<http://rizeziraatodasi.com/cay-bitkisinin-ozellikleri/> Erişim Tarihi: 11. 06. 2018.

[31].Çay Bitkisinden Üretilen Çayların Kafein Miktarları

<http://www.bitkicaylarininfaydalari.com/cay-bitkisinden-uretilen-caylarin-kafein-miktarlari/>

Erişim Tarihi: 11. 06. 2018.

[32].BazinetL, Labbé DP, TremblayA, Production of green tea EGC- and EGCG-enriched fractions by a two-step extraction procedure. Separation and Purification Technology 56(1):53-56, (2007).

[33].Hicks MB, Hsieh YH, Bell LN, Tea preparation and its influence on methylxanthine concentration. Research International 29(3-4):325-330.