



# Pomegranate Juice and Warfarin Interaction: A Case Report

## Nar Suyu ve Varfarin Etkileşimi: Olgu Sunumu

Gülhan Kurtoğlu Çelik<sup>1</sup>, Gül Pamukçu Günaydın<sup>1</sup>, Nurettin Özgür Doğan<sup>1</sup>, Murat Mahmut Dellül<sup>1</sup>, Havva Şahin Kavaklı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

**Introduction:** Warfarin is a frequently used anticoagulation drug that is metabolized by cytochrome P450 enzymes. There are publications that show that pomegranate juice inhibits the activity of these enzymes, but there are only a few case reports about the possible interaction of pomegranate juice with warfarin. A patient with high INR after simultaneous use of warfarin and pomegranate juice is presented.

**Case Report:** A 54-year-old male patient who recently started warfarin treatment 1x5 mg/day presented to the emergency department for INR control on the sixth day of treatment. The patient had no complaints, and his physical examination revealed no pathological findings. His INR was 12.9 (0.8-1.2). In his medical history, no food or drug interactions were detected, except that he has been drinking pomegranate juice 200 ml/day. Pomegranate juice and warfarin were interrupted, and an INR fall was observed. Then, the patient was started on 1x5 mg warfarin again. INR measurements were in the therapeutic range.

**Conclusion:** When taking the medical history of patients with warfarin use, all drug and food consumption that may affect the metabolism of warfarin should be investigated. It is essential to inform these patients about possible interactions.

**Keywords:** Emergency medicine, warfarin, pomegranate

**Received:** 07.03.2013 **Accepted:** 08.07.2013

### ÖZET

**Giriş:** Varfarin antikoagülasyon amacı ile sık olarak kullanılan bir ilaç olup sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir ve bu enzimlerin aktivitelerini azaltan çeşitli ilaç veya besinler varfarinin etkisini artırabilir. Literatürde nar suyunun sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiğine dair yayınlar vardır ancak nar suyu varfarin olası etkileşimini bildiren sadece birkaç olgu sunumu mevcuttur. Acil servise nar suyu ve varfarin'in eşzamanlı kullanımı sonrası INR yüksekliği ile başvuran olgunun sunulması amaçlandı.

**Olgu Sunumu:** 54 yaşında erkek hasta acil servise atriyal fibrilasyon tedavisi için yeni başlanan günde 1x5mg varfarin tedavisinin 6. gününde INR kontrolü yaptırmak amacı ile başvurdu. Herhangi bir yakınması olmayan hastanın yapılan fizik incelemesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde INR: 12,9 (0,8-1,2) olarak saptandı. Öykü derinleştirildiğinde hastanın hergün yaklaşık 200 ml nar suyu içtiği ve varfarin ile etkileşimi bilinen başka bir ilaç ya da gıda alımı olmadığı öğrenildi. Nar suyu ve varfarin birlikte kesildi, INR düşüşü gözlemlendi, daha sonra varfarin tekrar 1x5mg olarak başlandı ve hastanın kontrollerinde INR terapötik aralıkta kaldı. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

**Sonuç:** Varfarin kullanımı olan hastalarda ilacın metabolizmasını etkileyebilecek tüm ilaç, gıda ve meyve suyu tüketimi gibi bilgilerin öyküde sorulması ve hastaların bu konuda bilgilendirilmesi çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil tıp, varfarin, nar

**Geliş Tarihi:** 07.03.2013 **Kabul Tarihi:** 08.07.2013

### Giriş

Günümüzde varfarin çeşitli endikasyonlarda antikoagülasyon amacı ile kullanılmakta olup, pek çok ilaç ve yiyeceğin varfarinle birlikte alındığı durumlarda varfarin'in etkisini artırıp, azaltabileceği bilinmektedir. Varfarin aşırı dozuna bağlı komplikasyonlarla acil serviste sıkça karşılaşılmaktadır.

*Punica granatum* olarak da bilinen nar, bütün dünyada yaygın olarak tüketilmekte ve halk tıbbında pekçok hastalığı tedavi amacı ile kullanılmaktadır (1). Nar suyu ise son zamanlarda giderek yaygınlaşan bir içecek olup, C vitamini, B vitamini, polifenol (ella-

### Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Dr. Gül Pamukçu Günaydın, Department of Emergency Medicine, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.  
Phone: +90 532 564 39 33 E-mail: gulpamukcu@yahoo.com

©Copyright 2014 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com

©Telif Hakkı 2014 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.

gitannin ve flavonoidler) açısından zengin bir meyve suyudur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar nar suyunun anti-oksidan, antiaterojenik, antihipertansif, antiinflamatuvar, antiinfektif, kardiyoprotektif, antiagregan, immunmodulatuvar, antikanser, kondroprotektif özelliklerinin olabileceğini göstermekte ve bu konudaki literatür bilgisi genişledikçe nar suyunun popüleritesi ve içimi de giderek artmaktadır. Tüketiminin artması ile birlikte nar suyu ilaç etkileşimi meydana gelme olasılığı da artmıştır.

Bu yazıda varfarinin nar suyu ile birlikte içimine bağlı ilacın etkisinde artma meydana gelen bir olgunun sunulması amaçlandı.

## Olgu Sunumu

54 yaşında erkek hasta acil servise rutin INR kontrolü sebebi ile başvurdu. Öyküsünde 2 ay önce hastaya ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü nedeniyle perkutan koroner girişim yapılarak koroner bypass cerrahisi kararı alınmış olduğu ve hastanın operasyon için verilen randevu gününü beklediği öğrenildi. Hastaya acil servise başvurusundan 1 hafta önce atriyal fibrilasyon sebebi ile varfarin tedavisi başlanmış. Hasta başvurusundan önceki 5 gün boyunca her gün varfarin 1X5mg dozunda kullanmış ve INR kontrolü ve varfarin dozu ayarlanması için acil servisimize başvurdu. Hastanın öyküsünde vücudunun herhangi bir yerinden kanama (idrarda, gaitada kan dahil) veya cilt bulgusu olmadığı öğrenildi. Yapılan fizik incelemesinde genel durumu iyi, vital bulguları stabil, bilinci açıktı, sistemik muayene ve nörolojik muayenesi normaldi, patolojik muayene bulgusu yoktu, herhangi bir kanama odağı tespit edilmedi, ekimoz, peteşi, purpura saptanmadı. Hastanın yapılan tetkiklerinde APTT: 44,5 sn (22-38), PT:120,2 sn (10,7-15,2) INR:12,9 (0,8-1,2) olarak saptandı. Hastanın öyküsü varfarin metabolizmasını etkileyecek ilaçlar ve besinler açısından derinleştirildiğinde, hastanın televizyonda duyduğu kalp koruyucu etkilerinden faydalanmak amacı ile son 1 aydır her gün 1 bardak (yaklaşık 200mL) nar suyu içtiği öğrenildi. Aktif kanaması olmayan hastada varfarin tedavisi ve nar suyu kesildi, hastaya acil durumlar hakkında bilgi verildi ve 2 gün sonra kontrole gelmek üzere hasta taburcu edildi. Hastanın 2 gün sonraki kontrolünde APTT: 37,6 sn (22-38), PT:34,8 sn (10,7-15,2) INR:3,1 (0,8-1,2) olarak saptandı. Hastaya her gün varfarin 1x5 mg kullanması ve nar suyu içmemesi önerildi. Hasta 1 hafta sonra kontrole geldiğinde APTT: 30,5 sn (22-38), PT:31,7 sn (10,7-15,2) INR:2,78 (0,8-1,2) saptandı, ve 3 ay boyunca yapılan aylık takiplerinde INR düzeyi 2,5-3 arasında stabil seyretti.

## Tartışma

Literatürde nar suyu ile varfarinin olası etkileşimini gösteren birkaç olgu sunumu mevcuttur. Sitokrom P450 enzimleri pek çok ilacın metabolizmasında yer alır. Bu sınıfta 50'den fazla enzim vardır fakat bunların 6 tanesi ilaçların %90'ını metabolize eder. Sitokrom P 450 enzimlerinin aktivitesi çeşitli ilaçlar veya besinlerden etkilenebilir (2). Nar suyunun sitokrom P450 enzimlerinden CYP3A ve CYP2C9'u inhibe ettiği bilinmektedir (3, 4). Varfarin metabolizması ve varfarinle gıda veya ilaçların etkileşimi CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 enzimleri üzerinden olur (5). Laboratuvar çalışmaları nar suyunun, varfarin metabolizmasında da yer alan sitokrom P450 enzimini inhibe ettiğini göstermiştir ve bu durum varfarin ile nar suyu arasındaki potansiyel etkileşimi açıklamaktadır (3). Varfarinin antikoagülan etkinliği, özellikle

le S-varfarinin CYP2C9 ile olan metabolizması bozulduğunda değişir, bu enzim çoğunlukla intestinal epitelde bulunur ve son çalışmalar nar suyunun bu enzim için potent bir inhibitör olduğunu göstermektedir (5). Diğer bazı çalışmalarda nar suyunun intestinal CYP3A enzimini inhibe ettiği (3, 4) böylece varfarin absorpsiyonunu artırabileceği gösterilmiştir (4).

Literatürde diğer meyve suları ve varfarin etkileşimleri bildirilmiştir ve varfarinin yaptığı antikoagülasyonun greylift suyunun neden olduğu CYP3A inhibisyonu sayesinde arttığı iyi tanımlanmıştır (6). Üç vakada da varfarin ile yaban mersini olası etkileşim bildirilmiştir. Bu etkileşimin de sitokrom P450 enzimlerine bağlı olduğu düşünülmektedir (7).

Gıda ve varfarin ile ilgili önceki bildirimler gibi bu olgu da artmış varfarin biyoaktivitesi ile nar suyu tüketimi arasındaki ilişki için kesin kanıt niteliği taşımaz. Hastamızda varfarin ve nar suyunun birlikte alımı ile birlikte hızlı bir INR yükseliği meydana gelmişti, nar suyu ve varfarin alımı kesildikten sonra INR terapötik seviyelere indi ve aynı dozda varfarin nar suyu olmadan tekrar başladığında her ikisinin birlikte alındığı durumda olduğu gibi bir INR yükseliği gözlenmedi, INR terapötik düzeylerde seyretti. Bu sebeple hastadaki varfarinin etkisini arttıran faktörün muhtemelen nar suyu olduğu düşünüldü.

## Sonuç

Bu yazıda nar suyu tüketimi ile varfarin'in birlikte kullanımına bağlı varfarin'in antikoagulan etkisinde artma görülen bir olgu sunuldu. Varfarin kullanımı olan hastalarda ilacın metabolizmasını etkileyecek tüm ilaç, gıda ve meyve suyu tüketimi gibi bilgilerin öyküde sorulması ve hastaların bu konuda bilgilendirilmesi çok önemlidir. Varfarin kullanımı ile birlikte beklenmeyen bir şekilde INR yükseliği meydana gelen hastalarda bu etkenler özellikle sorgulanmalıdır.

**Hasta Onamı:** Hasta kimlik bilgileri gizli tutulduğundan ve herhangi bir girişim yapılmadığından hasta onamı alınmadı.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Tasarım – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Denetleme - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Malzemeler - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Analiz ve/veya yorum - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Literatür taraması - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Yazıyı yazan - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Eleştirel İnceleme - G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed consent:** Informed consent was not received by the patient.

**Peer review:** Externally peer-reviewed.

**Author contributions:** Concept – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Design – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Supervision – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Materials – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Data Collection and/or Processing – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Analysis and/or Interpretation – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Literature Review – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Writer – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.; Critical Review – G.K.Ç., G.P.G., N.Ö.D., M.M.D., H.Ş.K.

**Conflict of Interest:** The authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

### Kaynaklar

1. Langley P. Why a pomegranate? *BMJ* 2000; 321: 1153-4. [\[CrossRef\]](#)
2. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76: 391-6.
3. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, Kawano Y, Yamasaki K, Okumura M, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 302-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Disposition* 2005; 33: 644-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 67-74. [\[CrossRef\]](#)
6. Paine MF, Criss AB, Watkins PB. Two major grapefruit juice components differ in intestinal CYP3A4 inhibition kinetic and binding properties. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 1146-53. [\[CrossRef\]](#)
7. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Drug point - Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003; 327: 1454. [\[CrossRef\]](#)