

## GREYFURT SUYU ve İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ\*

### GRAPEFRUIT JUICE AND IT'S INTERACTION WITH DRUGS

Canan Ece TAMER<sup>1</sup>, Bige KARAMAN

Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Bursa

**ÖZET:** Greyfurt suyu bazı ilaçlarla etkileşime girerek ölümlü sonuçlanabilen yan etkiler oluşturmaktadır. Özellikle tansiyon, kolesterol ve antihistaminik ilaçlarla görülen bu etkileşim, greyfurt suyunda bulunan naringin, naringenin, furanokumarin, bergapten (5-methoxypsoralen), bergomottin ve flavonoidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu maddeler, ilacın, bağırsak ve karaciğerde bulunan ilgili enzimce parçalanmasını önlemekte ve sonuçta ilacın kandaki konsantrasyonunun artışına bağlı olarak ilaç zehirlenmesi meydana gelmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Greyfurt suyu, Etkileşim

**ABSTRACT:** Grapefruit juice interacts with some drugs and causes adverse effects that can be finalized with death. Especially blood pressure regulating, antihistaminic and cholesterol drugs cause this interaction with naringin, naringenin, furanocoumarin, bergapten (5-methoxypsoralen), bergomottin and flavonoids of grapefruit juice. This compounds inhibit decomposition of drugs with the related enzymes in intestines and liver. As a result of this, concentration of the drug in blood is increased and poisoning is occurred.

**Key Words:** Grapefruit juice, Interaction

#### GİRİŞ

Yeni yapılan araştırmalar greyfurt suyunun, bazı ilaçların etkilerini arttırdığını ve ölümlü sonuçlanabilecek zararlı yan etkiler ortaya çıkardığını göstermiştir. Bu nedenle ilaç kullanan kişilerin greyfurt suyu içmemeleri önerilmektedir (Anonim 2004a).

İlaçlar bağırsaklarda ve karaciğerde bulunan CYP450 enzimiyle parçalanarak vücudumuzdan atılmaktadır. Bu enzimin ince bağırsaklarda bulunan P-450 3A4 isimli bir türü, greyfurt suyu içince yok olmakta ve bu nedenle de ilacın parçalanması geciktiğinden kanda birikmekte ve sonuçta ilaç zehirlenmesine neden olabilmektedir (Anonim 2004a). Greyfurt suyunun bu enzim üzerindeki inhibitör etkisi birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilmektedir (Anonim 2004b).

Greyfurt suyunda bulunarak tüm bu olumsuzluklara neden olan bileşenler, naringin, naringenin, furanokumarin, bergapten (5-methoxypsoralen), bergomottin ve flavonoidler olarak tespit edilmiştir (Ho, Saville, Coville and Wanwimolruk 2000). İnhibitör görevi gören bu maddelerin miktarı greyfurtun cinsi, depolama ve işleme koşullarına bağlı olarak değişmektedir (Anonim 2004b).

Furanokumarin monomerleri ve furanokumarin dimerleri greyfurt suyundan izole edilmiş ve seçici substrat problemleri kullanılarak insan sitokrom formuna (P450) inhibe edici etkisi araştırılmıştır. Greyfurt suyunun etil asetat ekstraktının inkübasyon karışımına katılması, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 ve CYP2D6

\* Türkiye 8. Gıda Kongresinde sunulmuştur.

<sup>1</sup> E-posta: etamer@uludag.edu.tr

füranokumarin bileşiklerinin inhibe edici etkilerine karşı en az duyarlılığı göstermiştir (Tassaneeyakul, Guo, Fukuda, Ohta and Yamazoe 2000).

### Greyfurt Suyu Üretim Teknolojisi

Greyfurt suyu üretimi genel olarak portakal suyu üretimine benzemektedir. İşletmeye gelen meyveler önce ayıklama bandına verilerek, kusurlu olanlar elle ayrılır. Havalanabilen delikli silolarda depolanan meyveler, işlenecekleri zaman önce döner fırçalı yıkayıcılarda deterjanlı su ile yıkanılır, sonra su püskürtülerek deterjanın uzaklaştırılması sağlanır. Son yıkama suyuna klor katılarak mikroorganizma yükü azaltılabilmektedir. Yıkanan meyveler tekrar ayıklama bandından geçtikten sonra, tasnif edilerek iriliklerine uygun ekstraktörlere gönderilir (Kılıç, Başoğlu ve Çopur 1997).

Greyfurt sularının acılık maddesi olan "naringin" greyfurt suyu üretiminde önemli bir rol oynar. Nitekim bu yüzden meyve suyu ekstraksiyonunda fazla basınç uygulanmayarak % 35-40 meyve suyu randımanı ile yetinilir. Genel olarak meyve suyunda naringinin miktarının litrede 3-7 mg dolaylarında kalması sağlanır. Eğer bu miktar litrede 10 mg'a yükselirse, meyve suyunun içilebilir niteliği kaybolur ve ilaçlarla istenmeyen etkileşime girme olasılığı da artar (Cemeroğlu ve Karadeniz 2001).

Meyve suyunun palperden geçirilmesi naringin miktarının yükselmesine engel olur. Palperin elek gözeneklerinden geçirilerek elde edilen greyfurt suyu, çelik tanklarda toplanır ve istenen özellikte bir meyve suyu eldesi için yapılan analizlerin neticesi de göz önüne alınarak belli oranlarda paçal yapılır (Kılıç vd. 1997).

Elde edilen greyfurt suyu, içerdiği fazla asit nedeniyle kolayca içilebilir nitelikte değildir. Nitekim doğal greyfurt suyu % 7.5-14.0 kuru madde içerir. Kuru maddenin önemli bir bölümü asittir. Böylece greyfurt sularında yaklaşık % 4.0-9.6 şeker ve % 0.7-2.7 asit bulunmaktadır. İşte bu yüzden, içilebilir bir nitelik kazandırmak amacıyla greyfurt sularına şeker ilavesi belli bir ölçüde serbesttir. Çizelge 1'de greyfurt suyunun kimyasal bileşimi verilmiştir. Şeker ilavesiyle belli düzeyde tatlandırılan greyfurt suyuna derhal deaerasyon uygulanmaktadır. Deaerasyonla bir taraftan oksijen, diğer taraftan kabuk yağı uzaklaştırılır. Aksi halde kabuk yağında bulunan "d-limonen" kolayca okside olarak terebentinik (acımsı) bir lezzet oluşturur ve böyle bir greyfurt suyunun kalitesi çok düşer. Fazla kabuk yağı vakumlu flaş evaporasyon veya buharlı damıtma ile uzaklaştırılır. Meyve suyunun %4' ünün buharlaştırılması ile kabuk yağının % 80' i uzaklaştırılabilir. Böylece kabuk yağı içeriği litrede 0.03-0.05 g arasında tutulmaktadır. Havanın uzaklaştırılması ve yağ giderme 660 mmHg ile veya daha yüksek vakum altında ve sürekli olarak yapılır. Evaporasyonla ayrılan yağ ve su yoğunlaştırılır ve yağ fazı uzaklaştırılarak, su fazı meyve suyuna geri ilave edilir. Bu şekilde deaerasyon uygulanmış greyfurt suyunda bulanıklık stabilitesinin sağlanması ve serum ayrılmasının önlenmesi için pektinmetilesteraz enziminin inaktive edilmesi gerekir. Bu nedenle derhal pastörizasyon uygulanır. Pastörizasyon süresi ise meyve suyunun pH' sına göre belirlenmelidir. Örneğin pH derecesi 2.95 olan bir

Çizelge 1. Greyfurt Suyunun Kimyasal Bileşimi (Schobinger 1987)

Suda Çözünür Kuru Madde	(g/100g)	10.4-14.0 g/100g
Glikoz	(g/100g)	1.8-5.0 g/100g
Fruktoz	(g/100g)	1.9-5.0 g/100g
Sakkaroz	(g/100g)	0-4.0 g/100g
Titrasyon Asitliği	(g/100g)	1.0-2.2 g/100g
Askorbik Asit	(mg/100g)	35 mg/100g
Karoten	(mg/L)	0.06 mg/L

meyve suyuna 89 °C'de 17 saniyelik veya 88 °C'de 43 saniyelik veya 81 °C'de 60 saniyelik bir ısıtma işlemi uygulanmalıdır. Meyve suyunun pH'ı 0.1 birim yükseldikçe, sıcaklık 0.4 °C artırılmalıdır. Bu şekilde pastörize edilmiş greyfurt suyu, şişelere veya lüks kutulara 82-85°C'de sıcak dolun yapıp, hızla 32- 43°C' ye soğutulmalıdır. Soğutulan ambalajlar +5 °C' nin altında depolanır (Cemeroğlu vd. 2001).

#### Greyfurt Suyunun İlaçlarla Etkileşim Mekanizması

Yapılan çalışmalar bir bardak greyfurt suyunun (yaklaşık 250 mL) ilaçlarla olumsuz etkileşim göstermeye yettiğini, ilaçla beraber greyfurt suyu içmenin veya greyfurt suyu içtikten 12 saat sonra bile ilacı almanın bu etkiyi ortadan kaldırmadığını göstermiştir (Anonim 2004a).

Greyfurt suyuyla etkileşime giren ilaçlar Çizelge 2'de gösterilmektedir (Anonim 2004b) ;

Çizelge 2. Greyfurt Suyu İle Etkileşime Giren İlaçlar (Anonim 2004c) ;

<b>Kalsiyum Kanal Blokerleri</b>	a) Felodipine (Plendil)
	b) Nifedipine (Procardia XL ve Adalat CC)
	c) Nimodipine (Nimotop)
	d) Verapamil (Calan, Isoptin)
<b>Antihistaminler</b>	a) Terfenadine (Seldane)
	b) Astemizole (Hismanol)
<b>Benzodiazepinler</b>	a) Alprazolam (Xanax)
	b) Triazolam (Halcion)
	c) Midazolam
<b>Kolesterol Düşürücü İlaçlar</b>	a) Lovastatin (Mevacor)
	b) Simvastatin (Zocor)
	c) Atorvastatin (Lipitor)

Yapılan bir çalışmada CYP3A4 substratı olan simvastatin (kolesterol düşürücü), ilaç modeli olarak kullanılmış ve greyfurt suyunun bu madde üzerine inhibe edici etkisinin ne kadar süre boyunca devam ettiği sağlıklı 10 denek üzerinde araştırılmıştır. Sonuçta yüksek dozdaki greyfurt suyunun emiliminden 24 saat sonra alınan simvastatinin AUC'si üzerine greyfurt suyunun etkisinin, birlikte alındığında gözlenen etkinin ancak %10'u kadar olduğu ve CYP3A4 substratları ile olan bu etkileşimin emilimden sonraki 3-7 güne dağılabildiği tespit edilmiştir (Lilja, Kivistö, Neuvonen 2000).

Yukarıda da bahsedildiği gibi greyfurt suyu bağırsak duvarında bulunan sitokrom P-450 ve IA2 (CYP3A4 ve CYP1A2) enzimlerini bloke etmektedir. Tüm canlı organizmalarda, vücut, ilaç ve toksinlerin uzaklaştırılmasında görev yapan sitokrom P-450 sistemini geliştirmektedir. Kimyasal doğası tam olarak bilinmeyen bu sistem, baskın olarak karaciğer ve intestinal alanda yer alan, ilaç metabolizmasında etkili temel enzim sistemlerinden biridir. Çoğu ilaçlar yağda çözünebilir formdadır ve kana emilmektedirler. Bu ilaçları elimine etmek için sitokrom P450 enzim sistemi, ilaçları ya bağırsakta yıkmakta ya da suda çözünebilir şekilde dönüştürmektedir. Böbrek ise eliminasyonu idrarla gerçekleştirmektedir. Böylece karaciğer, bağırsak ve böbrek birlikte çalışarak fazla miktarda ilacın ve toksinlerin kana karışmasını önlemektedir. Birçok ilacın metabolizmasına katılan bu enzim mekanizmasının inhibisyonu ile greyfurt suyu bazı ilaçların kandaki seviyelerini yükseltmektedir (Anonim 2004b).

Greyfurt suyuyla etkileşen ilaçlar, karaciğer ya da intestinal bölümde sitokrom P-450 enzim sistemiyle metabolize olan ilaçlardır. Greyfurt suyunun içerdiği flavonoidler bu enzim sistemine bir substrat gibi



yüksek dozda nifedipini greyfurt suyuyla alan kişide, hipotansiyon krizi bildirilmiştir. Bir benzotiazepin türevi-kalsiyum kanal blokleri olan diltiazem ile greyfurt suyunun etkileşiminde de ilacın yarılanma ömrünün uzadığı bildirilmiştir. Ancak, çalışmaların çoğu sağlıklı ve gönüllü deneklerde yapılmıştır. Bu çok önemli bir noktadır. Çünkü, hipertansiyon ya da diğer kardiyak rahatsızlıkların greyfurt suyu ile olan etkileşimlerde önemli koşullar olduğu düşünülmektedir (Aktay vd. 2003).

Greyfurt suyunun, P-glikoprotein substratı olan digoksinin biyoyararışlılığını değiştirmesinin saptanmasına yönelik 20 sağlıklı denek üzerinde yapılan çalışma sonucunda, greyfurt suyunun emilimi sonucunda, digoksinin farmakokinetiğinde gözlenen değişimlerin, P-glikoprotein inhibisyonunu önemli derecede desteklemediği saptanmıştır (Becquemont vd. 2001).

Greyfurt suyunun dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokleri üzerine etkisi, alkolün "felodipin" isimli ilaç ile etkileşimini inceleyen bir araştırma sırasında, greyfurt suyunun alkolün tadını gizlemek amacıyla kullanılması ile tesadüfen keşfedilmiştir. Bu çalışma sırasında greyfurt suyunun, felodipinin kan düzeyini %170-270 arasında değişen oranda arttırdığı görülmüştür. Aynı etkinin portakal suyu ile sağlanması mümkün olmamıştır. Daha sonra greyfurt suyunun nitrendipin, nifedipin ve nisoldipin gibi ilaçlar üzerine de kan düzeyini artırıcı yönde etki yaptığı saptanmıştır (Pisarik 1996).

Greyfurt suyu, bir sıtma ilacı olan halofantrine' nin biyoyararışlılığını da arttırmaktadır (Charbit, Becquemont, Lepère, Peytavin and Brentano 2002).

Greyfurt suyu ile kafein arasında bir etkileşme bulunmamıştır. Nedeni, kafeinin teofillin gibi başlıca CYP 1A2 izoenzimiyle metabolize olması olabilir (Aktay vd. 2003).

## SONUÇ

Ticari greyfurt sularının ilaçlarla etkileşimlerinde, bergomottin önemli bir rol oynamaktadır. Greyfurt segmentlerinde ise yüksek konsantrasyonlarda bulunmaları nedeniyle 6,7-dihidroksibergamottin ve naringin daha fazla önem taşımaktadır. Ticari greyfurt sularının ilaçlarla etkileşimi konusu, greyfurt meyvesi ve bu meyvenin kabuğuyla üretilmiş şekerlemeleri de içine alacak şekilde incelenmelidir (Bailey, Dresser, Kreeft, Munoz, Freeman and Bend 2000).

Mevcut veriler ilaç kullanan kimselerin greyfurt suyu içmemeleri yönündedir. İşin ilginç diğer bir yanı ise greyfurt suyunun ilaçların kan dolaşımındaki etkisini artırma özelliğiyle, belki ileride ilacın dozunu azaltarak ve greyfurt suyu veya içindeki etken maddeyi birlikte alarak daha ekonomik bir şekilde hastalık tedavi olanakları sağlama olasılığının ortaya çıkmasıdır. Böylece hem greyfurt suyunun besleyici öğelerinden mahrum kalınmamış olur, hem de ilaçlarla olan olumsuz etkileşimi ortadan kaldırılmış olacaktır (Anonim 2004a).

## KAYNAKLAR

- Aktay G., Hancı İ. H. ve Balseven A. 2003. İlaç Etkileşimleri ve Hekim Sorumluluğu Sted. Cilt: 12 . Sayı: 7. 261-264.
- Anonim. 2004a. [http://saglik.tr.net/beslenme\\_sagligi\\_greyfurt.shtml](http://saglik.tr.net/beslenme_sagligi_greyfurt.shtml) (13.04.2004)
- Anonim. 2004b. <http://emphysemafoundation.org/Grapejuice.html> (13.04.2004)
- Anonim. 2004c. <http://www.powernetdesign.com/grapefruit> (13.04.2004)
- Bailey D. G., Dresser G. K., Kreeft J. H., Munoz C., Freeman D. J. and Bend J. R. 2000. Grapefruit-felodipine interaction: Effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Volume: 68, Issue: 5 , 468-477.
- Becquemont L., Verstuyft C., Kerb R., Brinkmann U., Lebot M., Jaillon P. and Brentano C. F. 2001. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Volume 70, Issue: 4, 311-316.
- Cemeroğlu B. ve Karadeniz F. 2001. Meyve Suyu Üretim Teknolojisi, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları, No: 25, 384 s., Ankara.

- Qharbit B., Becquemont L., Lepère B., Peytavin G. and Brentano C. F. 2002. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Volume: 72, Issue: 5, 514-523.
- Ho P.C., Saville D.J., Coville P. F. and Wanwimolruk S. 2000. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharmaceutica Acta Helveticae* Volume 74, Issue: 4, 379-385.
- Kılıç O., Başoğlu F. ve Çopur Ö.U. 1997. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi I, Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ders Notları, No: 73. 192 s., Bursa.
- Lilja J. J., Kivistö K. T. and Neuvonen P. J. 2000. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Volume 68, Issue: 4, 384-390.
- Lilja J.J, Juntti P.L., and Neuvonen P. J. 2004. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. 1: *Clin Pharmacol Ther.* 75(3):184-90.
- Pisarik P., 1996. *Arch Fam Med, Clinical Briefs in Primary Care*, Volume 1; 413-416.
- Tassaneeyakul W., Guo L.Q., Fukuda K., Ohta T. and Yamazoe Y. 2000. Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Volume: 378, Issue: 2 , 356-363.
- Schobinger U. 1987. Meyve ve Sebze Suyu Üretim Teknolojisi. Çeviren Jale Acar. Hacettepe Üniv. Yayınları, 602 s., Ankara.