

BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNE GÜNCEL BAKIŞ: İÇECEKLER

THE CURRENT VIEW OF FOOD AND DRUG INTERACTIONS: BEVERAGES

Geliş Tarihi:20.01.2014, Kabul Tarihi:27.02.2014

Neslihan ÇELİK*

Nevin ŞANLIER**

ÖZET

Besin-ilaç etkileşimleri klinik öneme sahip bir konudur. Bazı içecekler, çeşitli ilaçlarla eşzamanlı alındığında ilaçların; biyoyararlılığı, farmakokinetik, farmakodinamik ve tıropatik etkilerinde değişim gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, birçok ilacın tıropatik etkisi bireyin beslenme durumuna bağlı olarak değişmektedir. Bazı ilaçlar, bazı besin öğelerinin biyoyararlılığını ve metabolizmasını veya bireyin tat algısı ve iştah durumunu etkilemektedir. Bunun sonucunda, bazı vitamin ve minerallerin eksikliği, sıvı-elektrolit dengesi ve beden ağırlığı değişimleri gibi önemli sonuçları olan klinik sorunlar görülebilir. Besin-ilaç etkileşimleri konusunda çoğu mekanizma aydınlatılmış olsa da, gelecekte yapılacak araştırmalardan aydınlatılmamış noktaları ele alması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Besin, Besin öğesi, İlaç, Etkileşim, Metabolizma.

ABSTRACT

The interactions between foods and drugs are clinically important subjects. When some foods are taken with some drugs simultaneously, it is observed that there are some changes in the bioavailability, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and therapeutic effects of the drugs. In addition, the therapeutic effects of many drugs change depending on individuals' nutrition status. Some drugs affect the bioavailability and metabolism of the nutrients or taste sensation and appetite status. As a result of this, there may be certain clinical problems which have important outcomes such as the deficiencies of some vitamins and minerals, the changes of fluid-electrolyte balance and body weight. Although many of the mechanisms about food and drug interactions have been clarified, future research is expected to deal with the unclarified points.

Key Words: Drug, Food, Interaction, Nutrient, Metabolism.

*Neslihan Çelik, Öğr. Gör.
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
KAYSERİ

**Nevin Şanlıer, Prof. Dr.
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
ANKARA

GİRİŞ

Besin-ilaç etkileşimi; ilaç ile bitkisel kökenli bir besin, besin ögesi veya bitkisel özütün, fiziksel, kimyasal veya fizyolojik ilişkisinin bir sonucu olarak tanımlanmaktadır. Besin-ilaç etkileşimleri; ilacın biyoyararlılığının azalmasına bağlı olarak tedavinin etkinliğinin azalması, ilacın biyoyararlılığının artmasına bağlı olarak yan etki riski veya toksisite gibi etkilerle sonuçlanmaktadır. Besin-ilaç etkileşimlerini konu alan birçok klinik çalışma, karşılaştırma yapmak ve klinik önerilerde bulunmak için gerekli kriterleri sağlamada yetersiz görülmektedir (Genser, 2008; Won, 2012).

Diyet bileşenleri, ilaç emilimi, dağılımı, metabolizması ve atımını, fizyolojik veya fizikokimyasal mekanizmalar aracılığıyla değiştirebilirler. Çeşitli içeceklerin içerdiği maddelerin bağırsakta ilaç metabolizmasındaki enzim ve taşıyıcıların fonksiyonlarını değiştirmesi ile ilaç yararlanımını etkilediği bildirilmiştir. Birçok meyve suları, çay, şarap, bira ve bazı diyet bileşenlerin sitokrom P450 (CYP 450) aktivitesi üzerine etkilerini in vitro ortamda değerlendirmektedir (McCabe, 2003). Bu derlemede, içerdiği fitokimyasallar nedeniyle ilaç metabolizmasını etkilediği bildirilen greyfurt suyu, portakal suyu, nar suyu, domates suyu ve çay ile sitokrom enzim sistemine etkileri bildirilen alkollü içeceklerin bağırsaklarda biyokimyasal sürecin baskılanmasındaki etkilerini konu alan güncel çalışmalara yer verilmiştir.

Bazı İçeceklerin Bağırsaklarda Biyokimyasal Sürecin Baskılanmasına Etkileri

Oral yolla alınan ilaçların emiliminin gerçekleştiği bağırsak yüzeyi besin-ilaç etkileşimi için geniş bir alan oluşturmaktadır (Won, 2012). Besin-ilaç etkileşimlerinde temel hedef sistem; bağırsak, böbrek, akciğer, beyin gibi organlar ve karaciğer hücrelerindeki endoplazmik retikulumlarda bulunan, Faz I enzimleri arasında ilaç metabolizmasını en çok ilgilendiren CYP 450 izoenzim sistemidir (Bailey, 2010; Won, 2012). Bu sisteme ilişkin olan ilaç

etkileşimleri, enzim inhibisyonu veya enzim induksiyonu şeklinde meydana gelmektedir. Enzim inhibisyonu; ilacın, enzim bağlanma alanları için bir başka ilaç ile yarışmaya girmesi şeklindedir. Bunun sonucunda, ilaçların karaciğer klirensinin ve metabolizmasının yavaşlaması ile yaşamsal tehdit oluşturan ilaç etkileşimleri görülmektedir (Demet, 2003).

Sitokrom P450 enzim sistemi; steroidler, hormonlar, prostoglandinler, lipidler ve yağ asitleri gibi birçok endojen maddenin metabolizmasında ve oral olarak alınan ekzojen bileşiklerin detoksifikasyonunda görevlidir. Sitokrom enzim sisteminin alt sınıfında bulunan ve bağırsakta sentezlenen CYP 3A in vitro ortamda ilacın yararlanımı üzerinde oldukça önemli etkiye sahiptir. Temel olarak, CYP 3A çok sayıda farmasötik ajanın oksidatif metabolizmasından sorumludur. İnsanlar üzerinde ve in vitro ortamlarda yürütülen çok sayıda çalışmada, bazı meyve sularının içerdiği maddelerin CYP 3A enzimlerini baskıladığı bildirilmiştir. Ancak, bira ve şarap gibi alkollü içecekler ve çayın CYP 3A enzimlerini baskıladığına dair yapılan çalışmaların sayısı henüz yeterli görülmemektedir (Bailey, 2010; Dahan, 2004; Roncoroni, 2012; Won, 2012).

Greyfurt Suyu

Greyfurt suyu ve ilaç etkileşimini çok sayıda çalışma konu almıştır (Nieminen, 2010; Peltoniemi, 2012; Seidegård, 2009). Greyfurt suyu ve ilaç etkileşimi, ilk kez 23 üç yıl önce Bailey ve arkadaşlarının (Bailey, 1989) etanol alımının kalsiyum kanal bloke edici felodipin üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, alkol tadını baskılamak için greyfurt suyu kullanıldığında kandaki felodipin konsantrasyonunun arttığı şeklinde rapor edilmiştir. Greyfurdun kimyasal yapısında bulunan furanokomariner (6-7 dihidroksibergomottin, bergomottin vs.) ve naringin, kuarsetin, kamferol gibi bazı bileşenlerin çeşitli ilaçların presistemik

atımını azalttığı bilinmektedir (Paine, 2007). Greyfurt suyunun tüketiminden sonra oral yolla alınan birçok ilacın biyoyararlılığının arttığı bildirilmiştir. Aynı ilaçların intravenöz uygulamalarının, ilaçların farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerini değiştirmediklerinin belirlenmesi, çalışmacılar tarafından; greyfurt suyunun bağırsak CYP3A4 enzimlerinin baskılanmasına neden olduğu, ancak karaciğerdeki CYP3A4 enzimlerini etkilemediği şeklinde yorumlanmaktadır. Bu yorum, greyfurt suyu tüketiminden sonra oral yolla alınan ilacın, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanın (the Area Under Curve, AUC) artması, fakat yarılanma ömrünün değişmemesinin bildirilmesiyle desteklenmiştir (Dahan, 2004).

Günümüze kadar, greyfurt suyunun oral yolla alınan siklosporin A (Oliveira-Freitas, 2010), felodipin (Uesawa, 2011), midazolam (Andersen, 2002), terfenadin (Benton, 1996), verapamil (Pillai, 2009), saquinavir (Honda, 2004) ve etinil estradiol (Van Vlierberghe, 2001; Weber, 1996) gibi ilaçların biyoyararlılığını arttırdığı belirlenmiştir. Greyfurt suyu ile bağırsak CYP3A4 konsantrasyonu arasındaki ilişki in vivo ortamda ilk kez Schmiedlin-Ren ve arkadaşları (Schmiedlin-Ren, 1997) tarafından sağlıklı ve gönüllü bir birey üzerinde yürüttükleri çalışmada, 240 ml greyfurt suyu tüketiminden dört saat sonra bağırsak CYP3A4 konsantrasyonunun % 47 oranında azaldığının belirlenmesiyle ortaya konmuştur.

Greyfurt suyunun hipertansiyon tedavisinde kullanılan renin inhibitörü olan aliskirenin farmakokinetik özellikleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, beş gün süresince günde üç defa 200 ml greyfurt suyu ve 150 mg aliskiren alındığında, aynı miktarda alınan suya göre ilacın yarılanma ömründe bir değişiklik olmadığı, sadece intestinal organik anyon taşıyıcı polipeptitlerin (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) baskılandığı ve AUC alanının % 61 oranında anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur (Tapaninen, 2011). Benzer şekilde, birçok in vitro çalış-

manın sonucunda naringinin intestinal OATP baskılayıcı özelliği olduğu belirlenmiştir (Brill, ; De Castro, 2006).

Portakal Suyu

Portakal suyu, içeriğinde de furanokumarinlerin bulunması nedeniyle besin-ilaç etkileşimine neden olan meyve suyu türlerinden birisidir. İn vitro ortamda ve sağlıklı bireyler üzerinde yürütülen çalışmalarda, portakal suyu tüketiminin bağırsak CYP3A4 enzimini baskıladığı bildirilmiştir (Edwards, 1999; Guo, 2000; Mouly, 2005). Gut hastalığının tedavisinde kullanılan kolşisin ile CYP3A inhibitörleri arasındaki etkileşim çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde portakal suyu tüketiminin kolşisinin farmakokinetik özelliklerine etkisini inceleyen güncel bir çalışmada, su ve dört gün süre ile günde iki kez 240 ml portakal suyu tüketen kontrol ve çalışma gruplarına tek doz 0.6 mg kolşisin uygulandığında, çalışma grubunda; kolşisinin plazmada en üst düzey konsantrasyona ulaşma süresinin yaklaşık bir saat azaldığı bildirilmiştir (Won, 2012). Beslenmemizde portakal, meyve ve meyve suyu olarak tüketimin dışında; reçel ve marmelat olarak da tüketilmektedir. Fakat portakal reçeli veya marmelatının tüketiminin ilaç metabolizması üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

Nar Suyu

Nar; pektin, tanenler, flavonoidler ve antosiyaninler bakımında zengin olan ve dünya genelinde birçok ülkede tüketilen bir meyvedir. Bazı çalışmalar, nar suyunun bağırsaktaki CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerini baskılayarak besin-ilaç etkileşimine neden olduğu yönünde sonuçlar ortaya koymuştur (Hidaka, 2005; Won, 2012). Hidaka ve arkadaşlarının (Hidaka, 2005) ratlar üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, nar suyunun bağırsak CYP3A aktivitesini baskılayarak karbamazepinin farmakokinetik aktivitesini etkilediği bildirilmiştir. Ancak, 16 sağlıklı birey üzerinde iki hafta sü-

resince yürütülen bir çalışmada, bireyler; su ve günde iki kez 200 ml nar suyu tüketen kontrol ve çalışma gruplarına rastgele atanarak, tek doz 6 mg midazolam uygulandığında, nar suyu tüketen grupta midazolamın farmakokinetik özelliğinin değişmediği ortaya konmuştur (Misaka, 2011).

Domates Suyu

Domates; çiğ, pişmiş veya sebze suyu şeklinde tüketilebilen ve laykopen, karoten ve karotenoidlerden zengin olan bir sebzedir (Won, 2012). Sunaga ve arkadaşlarının (Sunaga, 2012) yaptığı güncel in vitro çalışmada, domates suyunun çok sayıda CYP3A4 inhibitörleri içerdiği ortaya konmuştur. Homojenize taze domatesin testosteron 6 β -hidroksilaz aktivitesine etkisini değerlendiren bir çalışmada, her üç ticari formun ve taze domatesin testosteron 6 β -hidroksilaz aktivitesini % 75-80 oranında baskılandığı bildirilmiştir. İlginç olarak, bir PPI olan ve CYP2C19 ve CYP3A tarafından metabolize edilen lansoprazol granüllerinin vücuda daha etkin şekilde verilebilmesi için domates suyunun bir araç olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak, 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yürütülen, 180 ml su, 180 ml domates suyu, 180 ml portakal suyu ve 15 ml armut tozu ile birlikte kapsül olarak verilen lansoprazol granüllerinin biyoyararlılığını değerlendiren randomize bir çalışmada, lansoprazol granüllerinin farklı veriliş şekilleri arasında biyoyararlılıkları açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Chan, 2002).

Çay

Çay, dünya genelinde yaygın olarak tüketilen ve fenolik bileşiklerden zengin bir içecektir. Çayda baskın olan polifenolik bileşik kateşinlerdir. Bunun dışında, çay; kafein, teofilin ve bir miktar teobromin de içerir. Kafein reçeteli veya reçetesiz satılan bazı ilaçların bileşiminde de bulunmaktadır. Klinik çalışmaların çoğu, yeşil çaydan ziyade yeşil çay özütünün CYP aktivitesi üzerine etkilerini incelemiş ve klinik öneme sahip herhangi bir sonuç bildirmemiştir. Ancak, Vischini ve arkadaş-

ları (Vischini, 2011) böbrek nakli yapılan ve 1 mg/gün düzeyinde takrolimus alan 58 yaşındaki erkek bireyde 240 ml/gün yeşil çay tüketiminin; plazma takrolimus düzeyinin iki kat arttığını, yeşil çay tüketimi durdurulduğunda plazma düzeyinin beklenen aralığa döndüğünü ve olguda CYP enzim sisteminin zayıf olduğunun göstergesi olan bazı gen allellerinin olduğunu rapor etmiştir. Yeşil çay tüketiminin 5-fluorourasilin farmakokinetik özelliklerine etkisini değerlendiren ve ratlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, dört hafta süresince 50 mg/kg düzeyinde yeşil çay tüketiminin 5-fluorourasilin AUC alanını yaklaşık % 425 oranında arttırdığı saptanmıştır (Qiao, 2011). Bu konu üzerinde yapılan çalışma sayısının oldukça sınırlı olması nedeniyle, bu konuda yeni çalışmaların yapılması beklenmektedir.

Alkollü İçecekler

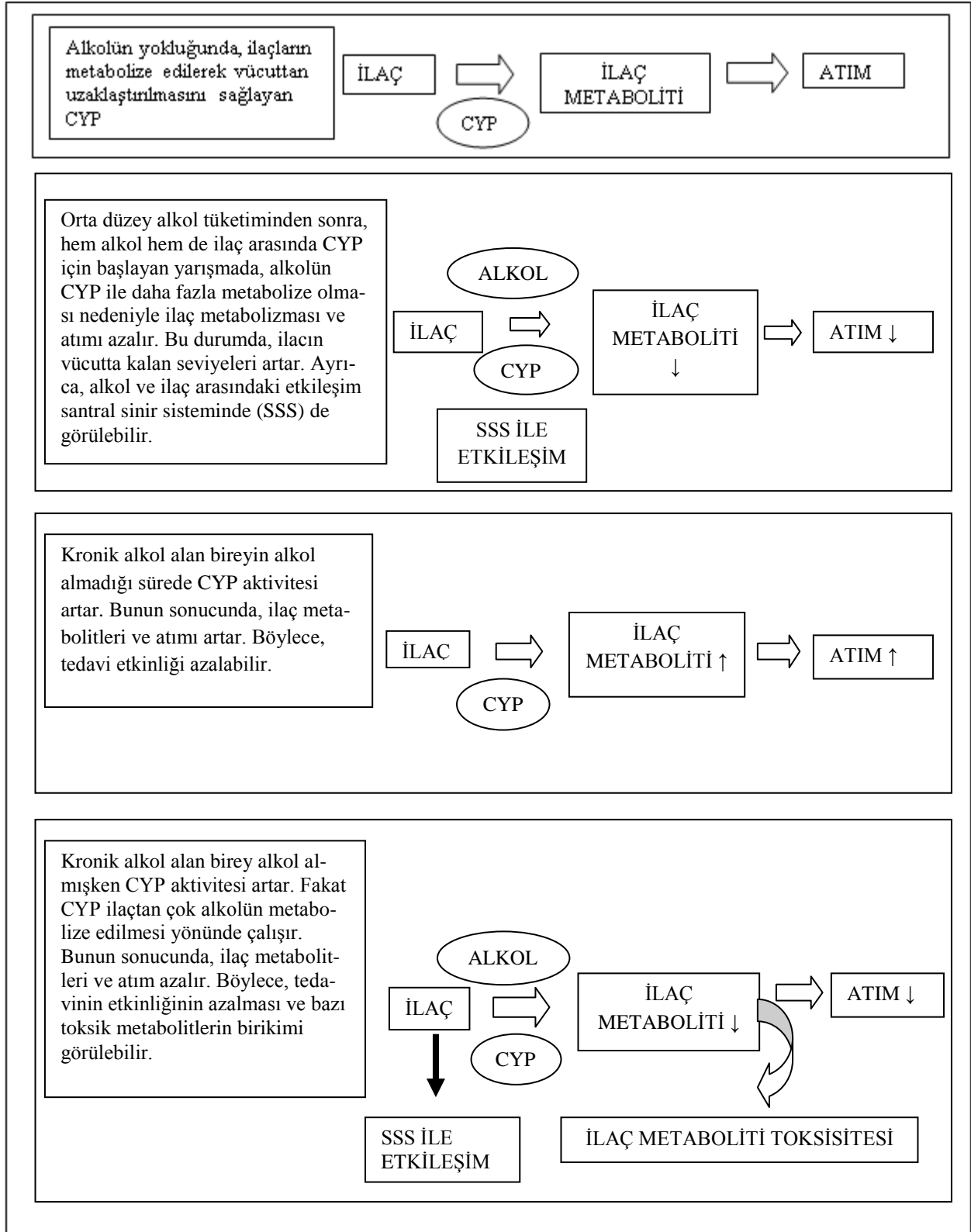
Alkol metabolizmasının gerçekleştiği başlıca organ karaciğerdir. Bağırsaklardan emilen alkol, kan aracılığıyla karaciğere taşınarak, alkol dehidrogenaz ve CYP 450 enzimleri ile metabolize edilir. Alkolün ilaç metabolizmasında da önem teşkil eden CYP enzim sistemi ile metabolize olması alkol-ilaç etkileşimine zemin oluşturur. Karaciğerde alkol-ilaç etkileşimi ve CYP 450 enzim sisteminin ilişkisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Şarap ve bira gibi flavonoidlerden ve polifenollerden zengin olan alkollü içeceklerin etanoldan bağımsız bir mekanizmayla CYP enzim aktivitesini değiştirdiği bilinmektedir (Jang, 2007; Krenz, 2012; Weathermon, 2011). Kırmızı şarabın besin-ilaç etkileşimine neden olan önemli bir alkollü içecek olduğu bilinmektedir. Kırmızı şarabın, ilaçların CYP3A substratlarının farmakokinetik özelliklerine etkisinin büyüklüğü kırmızı şarabın cinsi ve miktarına göre değişmektedir (Bailey, 2003). İn vitro ortamda kırmızı şarabın içerdiği trans-resveratrol (Piver, 2001) ve gallik asidin (Stupans, 2002) karaciğer CYP3A enzimlerini baskıladığı bildirilmiştir. Ancak, trans-resveratrol ve gallik asidin bağırsak CYP3A enzimlerini baskıladığına

dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bira fenolik asitleri α ve β -şerbetçi otu asitleri ve prenilflavonoidler gibi birçok bileşik içermektedir. Biraya tadını veren bileşiklerden bazıları şerbetçi otu (*Humulus lupulus L.*) bitkisinde bulunmaktadır. Bitkilerde bulunan diğer antioksidanlara benzer yapıda antioksidan içermesi ve karsinogenleri aktive eden CYP enzimlerini baskılaması nedeniyle şerbetçi otu birçok yeni araştırmanın konusu haline gelmiştir (Akazawa, 2012). Ancak, şerbetçi otu ve ilaç etkileşimlerini ortaya koyan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Besin-ilaç etkileşimleri tedavinin etkinliğini değiştirebilmesi ve toksisite riski oluşturabilmesi bakımından klinik öneme sahip olan bir araştırma

alanıdır. Besin-ilaç etkileşimlerini konu alan çok sayıda klinik çalışma olmasına rağmen, henüz netleştirilememiş bazı noktalar da mevcuttur. Çeşitli içeceklerin içerdiği maddelerin bağırsakta ilaç metabolizmasındaki enzim ve taşıyıcıların fonksiyonlarını değiştirdiği bildirilmiştir. İlaç kullanımına başlamadan önce bireyin beslenme durumu, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim miktarı veya besin desteği kullanma durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, bireylerin besin-ilaç etkileşimi konusunda bilinçlendirilmesi için hekim, eczacı ve diyetisyenlerin işbirliğinin sağlanması, klinik rehberlerin oluşturulması ve bireylerin ilaç kullanımı sırasında ilaçlarla etkileştiği bilinen meyvelerin, meyve sularının ve alkollü içeceklerin tüketilmemesi önemlidir.



Şekil 1. Karaciğerde alkol-ilaç etkileşimi ve CYP 450 enzim sisteminin ilişkisi

KAYNAKLAR

Akazawa H, Kohno H, Tokuda H, et al. Anti-inflammatory and anti-tumor-promoting effects of 5-deprenyllupulonol C and other compounds from hop (*Humulus lupulus* L.). *Chemistry & Biodiversity* 2012;9:1045-1054.

Andersen V, Petersen N, Larsen NE, et al. Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis – effect of grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:120-124.

Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: A new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:645-655.

Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:529-537.

Bailey DG, Spence JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989;12(6):357-362.

Benton RE, Honig PK, Zamani K, et al. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59(4):383-388.

Brill S, Zimmermann C, Berger K, et al. In vitro interactions with repeated grapefruit juice administration-to peel or not to peel? *Planta Med* 2009;75:332-335.

Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:327-332.

Dahan A, Altman H. Food–drug interaction: Grapefruit juice augments drug bioavailability mechanism, extent and relevance. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58:1-9.

Castro WV, Mertens-Talcott S, Rubner A, et al. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: a potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *J Agric Food Chem* 2006;54:249-255.

Demet MM, Deniz F, Şimşek E, et al. Psikotrop ilaç yazılma sıklığı ve ilaç etkileşimleri: Sitokrom P450

sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:43-49.

Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, et al. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:237-244.

Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 2008;52 (Suppl1):29-32.

Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, et al. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 2000;28:766-771.

Hidaka M, Okumura M, Fujita K, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2005;33:644-648.

Honda Y, Ushigome F, Koyabu N, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *British Journal of Pharmacology* 2004;143:856-864.

Jang GR, Harris RZ. Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007;3:719-731.

Krenz M, Korthuis RJ. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:93-104.

McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ. 2003. *Handbook of Food-Drug Interactions* Washington DC: CRC Press.

Misaka S, Nakamura R, Uchida S, et al. Effect of 2 weeks' consumption of pomegranate juice on the pharmacokinetics of a single dose of midazolam: an open-label, randomized, single-center, 2-period cross-over study in healthy Japanese volunteers. *Clin Ther* 2011;33:246-252.

Mouly SJ, Matheny C, Paine MF, et al. Variation in oral clearance of saquinavir is predicted by CYP3A5*1 genotype but not by enterocyte content of

cytochrome P450 3A5. Clin Pharmacol Ther 2005;78:605-618.

Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. Grapefruit juice enhances the exposure to oral oxycodone. Basic&Clinical,Pharmacology&Toxicology 2010;107:782-788.

Oliveira-Freitas VL, Dalla Costa T, Manfro RC, et al. Influence of purple grape juice in cyclosporine bioavailability. J Ren Nutr 2010;20(5):309-313.

Paine MF, Oberlies NH. Clinical relevance of the small intestine as an organ of drug elimination: drug-fruit juice interactions. . Expert Opin Drug Metab Toxicol Sci 2007;3:67-80.

Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM. S-ketamine concentrations are greatly increased by grapefruit juice. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:979-986.

Pillai U, Muzaffar J, Sen S, et al. Grapefruit juice and verapamil: a toxic cocktail. South Med J 2009; 102(3):308-309.

Piver B, Berthou F, Dreano Y, et al. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. Toxicology Letters 2001;125 83-91.

Qiao J, Gu C, Shang W, et al. Effect of green tea on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats and pharmacodynamics in human cell lines in vitro. Food and Chemical Toxicology 2011;49:1410-1415.

Roncoroni C, Rizzi N, Brunialti E, et al. Molecular imaging of cytochrome P450 activity in mice. Pharmacol Res 2012;65(5):531-536.

Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. Drug Metab Dispos 1997;25:1228-1233.

Seidegård J, Randvall G, Nyberg L, et al. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: Equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. Pharmazie 2009;64(7):461-465.

Stupans L, Tan HW, Kirlich A, et al. Inhibition of CYP3A-mediated oxidation in human hepatic microsomes by the dietary derived complex phenol, gallic acid. J Pharm Pharmacol 2002;54:269-275.

Sunaga K, Ohkawa K, Nakamura K, et al Mechanism-based inhibition of recombinant human cytochrome P450 3A4 by tomato juice extract. Biol Pharm Bull 2012;35:329-334.

Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. Br J Clin Pharmacol 2011;71:718-726.

Uesawa Y, Abe M, Fukuda E, et al. Construction of a model to estimate the CYP3A inhibitory effect of grapefruit juice. Pharmazie 2011;66:525-528.

Van Vlierberghe H, Van Durme F, Verdievel H, et al. Influence of low-dose oral contraceptives, alcohol, and grapefruit on. Dig Dis Sci 2001;46(1):133-139.

Vischini G, Niscola P, Stefoni A, et al. Increased plasma levels of tacrolimus after ingestion of green tea. Am J Kidney Dis 2011;58:329.

Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. Alcohol Research & Health 2011;40-54.

Weber A, Jäger R, Börner A, et al. Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability? Contraception 1996;53(1):41-47.

Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food–drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. Pharmacology&Therapeutics 2012;136:186-201.