

Vitaminler ile İlaçlar Arasındaki Etkileşim

Interaction Between Vitamins and Drugs

^{1b} Zeynep ÖZDEMİR KÜTAHYA^a, ^{1b} Bünyamin TRAŞ^b

^aÇukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE

^bSelçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Konya, TÜRKİYE

ÖZET Canlı vücudunda tamamı sentezlenemeyen vitaminler, fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olup kendilerine özgü spesifik görevleri olan maddelerdir. İlaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimleri, ilaçların istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasında büyük rol oynar. Farmakokinetik temelli ilaç etkileşimleri daha çok enzim ve taşıyıcı transmembran proteinler düzeyinde gözlenir. Metabolik reaksiyonların çoğu sitokrom P450 ailesi tarafından gerçekleştirilir. Enzim aktivitesinin, inhibisyonu veya indüksiyonu substrat ilacın konsantrasyonunu değiştirir. ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcılarından, P-glikoprotein ve meme kanser direnç proteini toksik maddelerin ve ksenobiyotiklerin hücrelerden dışarı atılmasında ve ilaç-ilaç, ilaç-gıda etkileşimlerinde rol oynarlar. Çoğu ilaç etkileşimlerinde, sitokrom P450 ve P-glikoprotein birlikte rol oynar. Hem farmakokinetik ve hem de farmakodinamik etkileşimler, ilaçların farmakolojik etkinliğinde artış ve azalışa neden olabilir. Etkide artış ölüme yol açabilecek düzeyde bir etkileşim oluşturabilirken, etkide azalış ise tedavide başarısızlığa neden olabilir. İlaçlar arasındaki etkileşimin klinik önem arz edip etmeyeceği, etkileşime giren ilaçların terapötik indeks ve vücuttaki farmakokinetik davranış özelliklerinin bilinmesiyle ön görülebilir. Vitaminler, hem beşeri hem de veteriner hekimlikte en fazla suistimal edilen bileşikler arasındadır. İnsan ve hayvanların, besinlerle aldıkları vitaminlere ilave olarak kullanılan vitaminler sağlık açısından risk oluşturmakta ve ilaç etkileşimlerinde çoğu kez vitaminlerin etkisi göz ardı edilmektedir. Vitaminlerle ilaçlar arasındaki etkileşimleri belirlemeye yönelik daha çok deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede, yoğun kullanılan vitaminlerin ilaç etkileşimlerindeki önemi irdelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin; ilaç; etkileşim

ABSTRACT Vitamins, which cannot be fully synthesized in the living body, are necessary for physiological functions and are substances that have specific tasks. Drug-drug and drug-food interactions play a major role in the emergence of adverse effects of drugs. The pharmacokinetic based drug interactions are mostly observed at the level of enzyme and transporter transmembrane proteins. Most of the metabolic reactions are carried out by the cytochrome P450 family. Inhibition or induction of enzyme activity alters the concentration of the substrate drug. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein, which are ATP-binding cassette transporters, play a role in the elimination of toxic substances and xenobiotics from cells, and in drug-drug and drug-food interactions. The cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein play a role together in many drug interactions. Both pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions may cause an increase and decrease in the pharmacological efficacy of drugs. While an increase in effect can cause a level of interaction that can lead to death, a decrease in effect may be the source of treatment failure. Whether the interaction between drugs will be of clinical significance can be predicted by knowing the therapeutic index of the interacting drugs and their pharmacokinetic behavior in the body. Vitamins are the most abused substances in both human and veterinary medicine. The vitamins used in addition to the ones that humans and animals take with foods pose a health risk and the effect of vitamins in drug interactions is often overlooked. More experimental and clinical studies are needed to determine interactions between vitamins and drugs. In this manuscript, the importance of intensively used vitamins in drug interactions was discussed.

Keywords: Vitamin; drug; interaction

İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri ciddi sağlık problemleri ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Bu etkileşimlere yetersiz ilaç bilgisi, polifarmasi ve tedaviye yeni giren ilaçların kullanımı gibi faktörler neden olmaktadır. İlaçlar arasındaki etkileşimler farmakokinetik ve farmakodinamik temelli olarak ortaya çıkar. Farmakokinetik temelli etkileşimler;

emilim, metabolizma, dağılım ve atılım düzeyinde şekillenir ve ilacın vücuttaki konsantrasyonundaki değişimle karakterizedir. Farmakodinamik etkileşimler, bir ilacın diğerinin etkisini aynı veya farklı etki noktalarında, aynı ya da zıt yönde değiştirmesiyle ortaya çıkar. Hem farmakokinetik hem de farmakodinamik etkileşimler ilaçların

Correspondence: Zeynep ÖZDEMİR KÜTAHYA

Çukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: zkutahya@cu.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 18 Sep 2020

Received in revised form: 05 Dec 2020

Accepted: 08 Dec 2020

Available online: 25 Feb 2021

2146-8850 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

farmakolojik etkinliğinde artış ve azalışa neden olabilir. Etkide artış ölüme yol açabilecek düzeyde bir etkileşim oluşturabilirken, etkideki azalış ise tedavide başarısızlığa neden olabilir. İlaçlar arasındaki etkileşimin klinik önem arz edip etmeyeceği, etkileşime giren ilaçların terapötik indeks ve farmakokinetik davranış şekillerinin bilinmesiyle öngörülebilir.

İlaç-ilaç etkileşimleri genelde kısa sürede ortaya çıkmakla beraber, uzun biyolojik yarı ömre sahip ilaçların farmakokinetik ve özellikle eliminasyon düzeyindeki etkileşimleri uzun süre (2 hafta) sonra ortaya çıkabilir ve fark edilmeme riski olabilir. Farmakokinetik etkileşimler, ilaç farmakokinetik davranışının her aşamasında ortaya çıkabilmekle birlikte özellikle metabolizma, emilim ve dağılım aşamasındaki etkileşimlere ait veriler daha çoktur.

İlaç metabolizmasında, nonmikrozomal enzimler rol alsada en büyük rol CYP450 enzimlerine aittir. Yoncadan ispinoz kuşuna, bakteri, bitki ve memelilerde 650 tane P450 enzimi, 96 aile içerisinde sınıflandırılmıştır.¹

Enzim düzeyindeki etkileşimler, enzim aktivitesindeki değişime bağlı olarak ön ilaç özelliğindeki ilaçlar hariç diğer ilaçların etkinliğinde 2 yönde değişime neden olur. İnhibitör etkinliğe sahip bir maddeyle enzim aktivitesinde oluşturulan enzim inhibisyonu, substrat ilacın vücut konsantrasyonunda artışa ve/veya yarı ömrünün uzamasına neden olarak ilacın toksik yan etki potansiyelini artırır. İlaç-ilaç etkileşiminin klinik önemi substratın birikme derecesi ile substratın terapötik indeksine bağlıdır. Enzim indüksiyonuna neden olan madde ise enzim aktivitesindeki artışla indüklenen enzim substratının, vücut konsantrasyonunda azalmaya ve sonuçta ilaç etkinliğinde azalmayla tedavide başarısızlığa yol açar.

İlaç metabolizmasında görevli enzimler tür, ırk ve bireyler arasında polimorfizm gösterir. Bu durumun ilaç etkinliğinde tür, ırk ve bireyler arası farklılığa neden olabileceği ve ilaç etkileşiminde de rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır.

Enzim düzeyindeki kadar yaygın olmasa da transmembran taşıyıcılar da ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimlerinde önemli rol oynarlar. Bu taşıyıcıların neden olduğu etkileşimler emilim, dağılım ve atılım

düzeyinde şekillenir. Taşıyıcılara bağlı etkileşimlerin mekanizması; taşıyıcıya bağlanma için yarışma, taşıyıcı sentezinin indüksiyonu ve inhibisyonuna dayanır. Taşıyıcıların; ATP-bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcılar, organik katyon taşıyıcı (OCT), organik anyon taşıyan polipeptid (OATP) ve organik anyon taşıyıcılar (OAT) gibi farklı sınıfları vardır.

ABC taşıyıcı sınıfı, çeşitli fonksiyona sahip yaklaşık 50 üyeden oluşan büyük bir sınıftır. Bu ailenin en önemli üyelerinden biri P-glikoprotein'dir (P-gp). Karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, plasenta ve kan-beyin bariyeri gibi doku bariyerlerinde bulunan ve yapısı ile özellikleri iyi bilinen bu taşıyıcı; ilaçların emilim, atılım ve doku dağılımları üzerinde önemli rol oynar. P-gp, kanser hücrelerinde çoklu ilaç direncinin gelişimine neden olur. Ayrıca besinlerdeki bileşenlere ve çevresel toksinlere karşı koruma geliştirebilmesi, kanserojen maddelere ve ksenobiyotiklere karşı savunma mekanizması olarak çalışması P-gp'nin fonksiyonları arasında yer alır.² P-gp aktivitesindeki inhibisyon veya indüksiyon, P-gp substratı ilaçların farmakokinetiğinde önemli değişikliklere neden olabilir; bu da ilaç-ilaç etkileşimlerinin temelini oluşturur. İlaç-ilaç etkileşimlerinden, zaman zaman ilaç farmakokinetiğini düzenlemek için de yararlanılmaktadır. P-gp'nin çoklu-ilaç direncindeki önemi nedeniyle kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırmak amacıyla P-gp fonksiyonunu inhibe eden bileşikler tanımlanmıştır. **Tablo 1**'de bazı P-gp substrat, inhibitör ve indüktörleri verilmiştir.

ABC sınıfının diğer bir üyesi olan meme kanseri direnç proteini [breast cancer resistance protein (BCRP)] geniş bir substrat spesifitesine sahiptir. BCRP; bağırsak, böbrek ve plasenta epitelinde ve hepatosit safra kanaliküler membranının apikal lokalizasyonu nedeniyle maddelerin sistemik ve doku alımını azaltarak ve vücuttan atılımlarına aracılık ederek vücudu zararlı ksenotoksinlerden korur.³ BCRP gebelik ve laktasyon döneminde, meme bezi alveoler epitel hücrelerinde eksprese edilir ve maddelerin sütün içine aktif olarak salgılanmasını sağlar.⁴ **Tablo 2**'de bazı BCRP substrat ve inhibitörleri verilmiştir.

Bir CYP 450 enzimi olan CYP3A4 ile transmembran protein P-gp substratlarının örtüşmesi,

TABLO 1: P-glikoprotein substrat, inhibitör ve indüktörleri.^{2,10,11}

Substratlar		İnhibitörler		İndüktörler
Antimikrobiyal ajanlar	Eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin, levofloksasin, sparfloksasin, rifampin	1. kuşak P-gp inhibitörleri	- Verapamil, diltiazem, bepridil, nifedipin - Trifluprazin, proklorperazin, trans-flupentihiksol - Progesteron, tamoksifen - Dipiridamol, amiodaron, - Sefoperazon, seftriakson, - Ketokonazol, klorokin, kinin, kinidin - Siklosporin A	Amiodaron Amprenavir Bromokriptin Daunorubisin Deksametazon Eritromisin Etoposid Fenobarbital Fenotiazin Fluorourasil Greyfurt suyu Hidroksiüre İnsülin Klorambusil Klotrimazol Kolşisin Metotreksat Midazolam Mitoksantron Morfin Retinoik asit Rifampin Ritonavir Siklosporin Sisplatin St.John's Wort Verapamil Vinblastin Vinkristin Yohimbin
Antiasitler	Simetidin, ranitidin			
Antiemetikler	Ondansetron			
Analjezik	Asimadolin, morfin, pentazokin, metadon, fentanil			
Antiaritmikler	Kinidin			
Antidepresanlar	Amitriptilin, venlafaksin, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, imipramin, klomipramin, nortriptilin			
Antiepileptikler	Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, lamotrigin, felbamat, valproik asit			
Nöroepileptikler	Klorpromazin, fenotiazin, risperidon, aripiprozol	2. kuşak P-gp inhibitörleri	- Deksverapamil, emopamil, gallopamil, Ro11-293, deksniguldipin - PSC 833 (valspador) - Ro44-5912	
Antilipidemikler	Atorvastatin, lovastatin			
Proton pompa inhibitörleri	Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol			
β-blokörler	Bunitrolol, seliprolol, talinolol			
H ₁ -reseptör blokörleri	Feksofenadin, desloratadin			
H ₂ -reseptör blokörleri	Ranitidin, simetidin	3. kuşak P-gp inhibitörleri	- XR9051 - GF120918 - LY3355979 - Anamisin - MS-209 - OC144-093, VX-710, NSC-38721, R101933, mifepriston (RU486), ONT-093	
İmmüsupresifler	Siklosporin A, takrolimus, sirolimus			
Kalsiyum kanal blokörleri	Diltiazem, mibefradil, verapamil			
Kortikosteroidler	Deksametazon, hidrokortizon, kortikosteron, triamsinolon			
Kardiyak glikozidler	α-metil digoksin, β-metil digoksin, digoksin, digitoksin			
Diğerleri	İvermektin, ketokonazol, itrakonazol, terfenadin, domperidon, fenotiazin			

ilaç etkileşimlerinde göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer yandan CYP3A ve P-gp indüksiyon mekanizması üzerine tür, doz, doku ve zamanın etkili olduğu ortaya konmuştur.⁵ CYP3A'nın indüksiyonundaki tür farklılıklarına, pregnan X reseptörünün (PXR veya SXR) ligand bağlanma bölgesinin neden olduğu belirlenmiştir.⁶ PXR, hem CYP3A hem de P-gp indüksiyonunda merkezi rol oynamakla birlikte bir bileşiğin CYP3A veya P-gp üzerindeki indüksiyon etkisine birden fazla alt mekanizmanın aracılık edebileceği belirtilmektedir.⁷

Özellikle greyfurt, misket limonu olmak üzere narenciye ürünlerinin de CYP3A4 ve P-gp ile etkileşimleri bilinmektedir. Etkileşim mekanizması genellikle CYP3A4, 1A1, 1A2, 1B1, 2A5, 2A6, 2B1,

6B1/3, 6B4 ve 6D1 enzimlerinin inhibisyonu ve indüksiyonu ile bağlantılı olup turunçgillerde bulunan furanokumarinlere atfedilir.⁸

Canlıların normal fizyolojik fonksiyonları için vitaminlerin vücutta belirli bir düzeyde bulunması gerekir. Ancak vitaminler, hem beşeri hem de veteriner hekimlikte en fazla suistimal edilen bileşikler arasındadır. İnsanların önemli bir oranının takviye amaçlı multivitamin/multimineral kullandığı belirtilmektedir.⁹ Hayvan yetiştiriciliğinde verim artırıcı ve koruyucu amaçla vitaminler, suistimal derecesinde yaygın kullanılmaktadır. İnsan ve hayvanların besinlerle aldıkları vitaminlere ilave olarak, kullanılan vitaminlerin sağlık riski oluşturması göz ardı edilmektedir. Mevcut

TABLO 2: Meme kanseri direnç proteini substrat ve inhibitörleri.^{12,13}

Substratlar		İnhibitörler	
Antitümör ilaçlar	Mitoksantron, topotekan, irinotekan, SN-38 ve glukuronidi, 9-aminokamptotesin, diflomotekan, NB-506, J-107088, UCN-01, doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisinol, etoposid, prazosin, flavopiridol, CI-1033, BB3390, metotreksat ve poliglutamet metotreksat, bisantren, imatinib, gefitinib	Ksenobiyotikler	Fumitremorgin C ve Ko-143, GF-120918, BIB-E, flavopiridol, CI-1033, novobiosin, rezerpin, prazosin, VX-710 ve VX-853, dietilstilbestrol, tamoksifen ve deriveleri (TAG-111 VE TAG-139), toremifen, imatinib, gefitinib, HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir, saquinavir), triprostatin, UCN-01, siklosporin A, digoksin, pantoprazol, omeprazol, statinler (lovastatin, simvastatin, serivastatin, pitavastatin)
Nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri	Zidovudin, lamivudin	Steroidler	Beklometazon, 6 α -metilprednizolon, kortikosteron, triamsinolon, deksametazon, betametazon
Boyalarda	Rhodamin 123, LysoTracker, Hoechst 33342, Prazosin-BODIPY	Endojen steroid ve konjugatlar	Estron-3-sülfat, 17 β -östradiol sülfat, 17 β -östradiol dehidroepiandrosteron sülfat, tauroolithocholate, tauroolithocholate sülfat
Toksinler	Feoforbid A, PhIP		
Endojen substratlar	Estron sülfat, 17 β -östradiol sülfat, 17 β -östradiol glukuronid, folik asit, protoporfirin IX	Gıda bileşenleri	Flavonoidler (apigenin, biochanin A, chrysin, genistein, kaempferol, hesperetin, naringenin, silymarin), izotiosiyonitler, dihidropiridinler (niguldipin, nikardipin, nitrendipin)
Diğerleri	Simetidin, sulfasalazin, pantoprazol, nitrofurantoin, statinler (lovastatin, simvastatin, serivastatin, pitavastatin), albendazol sulfoksit, oksfendazol		

derlemede, ilaç-vitamin etkileşimleri incelenmeye çalışılmıştır.

VİTAMİN A

Retinoidler; hücrenin normal fonksiyonlarının sürdürülmesi, hücre farklılaşması ve proliferasyonunun transkripsiyonel düzenlenmesini içeren bir dizi fizyolojik mekanizmada önemli rol oynar. Retinol plazmada 1-2 μ M konsantrasyonda bulunurken, all-trans retinoik asit (ATRA), 9-cis-retinoik asit veya 13-cis-retinoik asit (izotretinoin) içeren doğal metabolitler plazmada nanomolar (nM) konsantrasyonlarda bulunur.¹⁴ Retinil-asetat ve retinil-palmitat yaygın olarak gıda takviyelerinde ve aynı zamanda yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerinde kullanılmaktadır. Bazı retinoid türevleri, plasenta ve embriyo arasında eşit dağılmadığından, taşıyıcıların retinoid türevlerinin taşınmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fötusun ksenobiyotik ve retinoidler gibi teratojenlerden korunmasında, P-gp ve BCRP rol oynayabilirler. Tarapcsák ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada, retinil-asetatın P-gp'nin bazal ATPaz aktivitesini zayıf derecede uyardığı, 13-cis-retinoik

asitin hem P-gp hem de BCRP'yi inhibe ettiği, ATRA ve 9-cis-retinoik asitin taşıyıcı proteinlerin aktivitesini etkilemediği rapor edilmiştir.¹⁵ Bu çalışmada, ATPaz aktivitesinin uyarılması için sırasıyla P-gp ve BCRP substratları olan verapamil ve quercetin uygulanmıştır. Retinol ve 13-cis-retinoik asit varlığında, verapamil ve quercetin belirlen artışı, retinolün her 2 taşıyıcı ile etkileştiğini ve 13-cis-retinoik asitin BCRP ile doğrudan etkileşime girdiğini göstermiştir. Diğer yandan retinoidlerin çeşitli kan-doku bariyerlerindeki ABC taşıyıcılarını inhibe etmesi, düşük doku ve kan konsantrasyonlarından dolayı (1-20 nM) olası görünmemektedir.¹⁶ Bununla birlikte retinoid tedavisi veya retinol takviyesinin, kanda retinoid konsantrasyonlarını artırarak P-gp ve BCRP'yi inhibe edebileceği ifade edilmektedir.¹⁷ Bu vitamin türevlerinin P-gp ve BCRP substratlarıyla birlikte uygulanması etkileşime neden olabilir.

Alitretinoin veya 9-cis-retinoik asit, vitamin A vitamimidir. Ayrıca antineoplastik (anti-kanser) ajan olarak kullanılır. Schmitt-Hoffmann ve ark. yaptıkları çalışmada, alitretinoinin simvastatin, siklosporin ve

ketokonazol ile etkileşimlerini incelemişlerdir. CYP3A4 substratı olan simvastatin, alitretinoin ile birlikte uygulandığında konsantrasyonu önemli ölçüde azalmıştır. CYP3A4 ve P-gp substratı siklosporin ile simvastatin, alitretinoinin farmakokinetiğinde etki oluşturmamıştır. Bununla birlikte hem CYP3A4 hem de P-gp inhibitörü olan ketokonazol alitretinoinin plazma düzeylerini önemli ölçüde artırmıştır.¹⁸

VİTAMİN E

Vitamin E'nin suda çözünen bir türevi olan D- α - tokoferol polietilen glikol süksinat'ın (TPGS), in vitro ve in vivo şartlarda P-gp inhibitörü olduğu ve P-gp ekspresyonunu ise etkilemediği belirtilmektedir.¹⁹

P-gp inhibisyonu, rat ve farelerde vitamin E'nin aktif formu olan alfa-tokoferol'un (α -TOH) safraya atılmasında azalmaya neden olur.²⁰ Tokotrienol (T3), primer insan hepatositlerinde P-gp ekspresyonunu etkilemezken, bağırsak LS180 hücrelerinde P-gp ekspresyonunda artışa neden olmuştur (T3 tipine bağlı olarak).²¹ α -TOH uygulanan ratlarda, karaciğer α -TOH konsantrasyonlarındaki azalmayla birlikte, safrayla ksenobiyotik atılımında rol alan P-gp'nin düzeyi artmıştır.²² Ayrıca ticari olarak temin edilebilen vitamin E'nin ana kaynağı ve α -TOH'nin asetat formu olan sentetik all-rac- α -TOH asetat ile beslenen farelerde MDR1B, MDR2, ABCC2, ABCC6 ve BCRP1'nin gen ekspresyonu değişmezken kontrollere kıyasla MDR1A gen ekspresyonu artmıştır.²³ MDR1 ve MDR3 inhibitörleri, farelerde biliyer α -TOH atılımını, hem bazal hem de kimyasal olarak azaltmıştır.²⁰ Ayrıca MDR2-noksan farelerdeki safra α -TOH seviyeleri, yabanıl tip farelerin α -TOH seviyelerinin %25'i kadar tespit edilmiştir; bu da MDR2 taşıyıcısının farelerde bazal safra α -TOH atılımının çoğundan sorumlu olduğunu gösterir.²⁰ Ratlara α -TOH deri altı yolla enjekte edildiğinde karaciğer efluks taşıyıcıları olan ABCB1b ve BCRP1'in düzeyi artarken, karaciğer influks taşıyıcısı olan OATP'nin düzeyi azalmıştır.²⁴ OATP; karboksi etilhidroksikromanol'lerin (CEHC, 3'-COOH) karaciğer hücrelerine alınmasında rol oynarken, BCRP1 sülfat ve glukuronitlerin taşınmasında ve CEHC'ler gibi konjuge vitamin E metabolitlerinin

atılımında rol oynar.²⁴ Vitamin E metabolitlerinin farmasötiklerle etkileşimi, P-gp regülasyonu test edilerek analiz edilmiştir. Yapılan çalışmada α -TOH, α -T3, α -13'COOH, α -CEHC, γ -TOH, γ -T3, γ -CEHC ve plastokromanol-8 kullanılmış; α -13'COOH ve γ -T3 P-gp ekspresyonunu indüklerken α -T3, α -13'COOH ve γ -T3 PXR'in aktivitesini indüklemiştir.²⁵

CYP3A4'ün E vitamini metabolizmasından sorumlu olduğu, CYP3A4 inhibitörü ketokonazolun in vitro ortamda tokoferollerin metabolizmasını yaklaşık %90 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir.²⁶ Fagara bitkisinin kabuğundan ve susam yağından izole edilen lignin ve CYP3A4'ün doğal inhibitörü olan sesamin kullanıldığında γ -TOH için benzer etkiler görülmüştür.²⁶ Ketokonazol, α -TOH, γ -TOH ve T3 karışımı gavaj ile ratlara aynı anda uygulandığında vitamin E kısa zincirli metabolitlere (SCM) dönüşmüş ve idrarla atılımları kontrollere kıyasla belirgin şekilde azalmıştır.²⁷ CYP3A4 enziminin indükleyicisi olarak rifampisin kullanan Birringer ve ark., HepG2 hücrelerinde all-rac- α -TOH yıkılanmasında 5 kata kadar artış olduğunu belirlemişlerdir.²⁸ α -TOH ile beslenen farelerde CYP3A11'in (insan CYP3A4'ünün fare ortoloğu) mRNA ekspresyon seviyeleri 1,7 kat artarken, γ -T3 CYP3A11'in mRNA düzeylerini değiştirmemiştir.²⁹ α -TOH'un ratlara parenteral olarak uygulanması, CYP3A protein seviyeleri üzerinde benzer etkiler oluşturmuştur.²² Traber ve ark., α -TOH'dan zengin diyetle beslenen farelerde CYP3A için benzer sonuçlar bildirmiştir.³⁰

Sitokrom P450 ailesinden CYP3A, CYP2B ve CYP2C'nin üyeleri ve MDR1, nükleer reseptörler tarafından düzenlenir.³¹ Özellikle nükleer reseptörlerden konstitütif androstan reseptör [constitutive androstane receptor (CAR)] ile PXR'in CYP3A, CYP2B ve CYP2C ile ilgili örtüşen düzenleyici fonksiyona sahip olduğu ve PXR'in MDR1'in ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.³¹ Nükleer reseptörlerin aktivitesinin modülasyonu, potansiyel olarak α -TOH'un ksenobiyotik metabolizma ve atılım yolları üzerindeki etkisini açıklayabilir. Ayrıca vitamin E'nin PXR agonisti olduğunu ve bu nükleer reseptörün CYP3A11 enziminin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir.³²

Vitamin E'nin K vitamini metabolizması ile etkileşimi sonucu kan pıhtılaşmasına neden olduğu bilinmektedir.³³ Rat ve insanlarda vitamin E takviyesi ile yapılan çalışmalarda kanama riskinin arttığı kaydedilmiştir.^{34,35} Vitamin E ve vitamin K aynı metabolik yolları paylaşır. Vitamin E yıkımında rol oynayan enzimlerin, ekspresyonu veya aktivitesi artığında, K vitamini metabolizmasının da artması muhtemeldir. Bu durum, K vitamininin atılımının artmasına ve artan kanama riski ile vitamin K eksikliğine yol açabilir. Vitamin E metabolizmasının inhibitörü, sesamin içeren susam tohumundan (diyetin %20'si) oluşan bir diyetle beslenen ratlarda, vitamin K'nin doku konsantrasyonu artmıştır. Bu çalışmada, diyetle ratlara verilen vitamin E formu, γ -TOH'dur.³⁶ Farley ve ark., α -TOH'un filokuinon (Vitamin K₁) ve menadion (Vitamin K₃) metabolizması ve atılımı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Araştırmacılar fareleri filokuinon veya menadion içeren diyetle besledikten sonra α -TOH'u uygulamışlardır. Menakuinon-4'ün (filokuinon ve menadion'un dokuya özgü bir metaboliti) doku düzeyleri beyin, akciğer, böbrek ve kalpte düşmüş, ayrıca filokuinon seviyesi diyetten bağımsız olarak akciğerde azalmıştır. Araştırmacılar CYP enzimlerinden CYP3A, CYP4F4 ve CYP4F1 ekspresyonunda azalma olduğunu belirlemişlerdir. ABCB1/MDR1 ve ABCG2/BCRP1'in induksiyonu vitamin K metabolitlerinin safraya atılımının artmasında rol oynamıştır. Bu veri, α -TOH uygulamasından sonra α -CEHC'nin idrarla 100-kat artan atılımını desteklemektedir. Diğer yandan vitamin K metabolitlerinin idrarla atılımı değişmemiştir.³⁷ Farley ve ark. bir başka çalışmada, hem vitamin E hem de vitamin K'nin yıkımında rol oynayan CYP4F2'yi araştırmışlardır. Yapılan çalışmada, filokuinon, α -TOH'ye göre CYP4F2 ile daha kolay hidroksile edilirken α -TOH, filokuinonun katabolizmasını artırmamıştır. Bu çalışma, CYP4F2 aktivitesinin α -TOH'nin yüksek konsantrasyonlarından etkilenmediğini göstermektedir.³⁸ Farley ve ark. son yaptıkları çalışmada, α -TOH ve hatta α -CEHC'nin, filokuinon'dan dokuya özgü menakuinon-4 oluşumundaki bir ara adıma müdahale ettiğini

belirlemişlerdir.³⁹ Filokuinon içeren diyetle beslenen ratlarda, α -TOH takviyesi filokuinon'un doku konsantrasyonlarını azaltırken, menakuinon içeren diyetle beslenen ratlarda α -TOH takviyesi menakuinon'un doku konsantrasyonunu değiştirmemiştir.⁴⁰ Bu çalışma, Farley ve ark.'nın elde ettiği veriyi desteklemektedir. Vitamin E formu, K vitamini metabolizmasında etkili olur; çünkü γ -TOH, ekstrahepatik filokuinon konsantrasyonunu azaltmada α -TOH kadar etkili değildir.⁴⁰ Özetle vitamin K metabolizması vitamin E tarafından değiştirilirken, farklı vitamin E formları bu metabolik etkileşimler üzerinde farklı etkilere yol açar.

CYP3A4, birçok ksenobiyotiğin metabolizmasında rol oynar. CYP3A4 ekspresyonunun α -TOH ile artması, α -TOH'un ilaç metabolizmasındaki etkileşimleri ile ilgili olabilir. Clarke ve ark., α -TOH'un midazolamın plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisini araştırmış ve herhangi bir etki bulamamışlardır.⁴¹ Siklosporin A ile etkileşim analiz edildiğinde Bárány ve ark., α -TOH (6 hafta, 800 IU/gün) uygulandığında plazma seviyelerinin düştüğünü belirlemişlerdir.⁴² Bu sonuçlar, α -TOH'un ilaç metabolizması ile olası etkileşimlerinin daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Vitamin E'nin, ateroskleroz ve komplikasyonlarını önlemeye yönelik in vitro çalışmalardan elde edilen veriler olumlu iken klinik çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.⁴³ İlaç alan hastalarda durum daha da karmaşık olabilir. Örneğin düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyini düşürmek için statinlerle tedavi edilen hastalara, aynı anda vitamin E takviyesi verildiğinde etkileşimler meydana gelebilir. Stabil, diyabet olmayan diyaliz hastalarına atorvastatin ve α -TOH kombine uygulandığında, LDL'nin in vitro ortamda yükseltgenabilirliği azalmıştır.⁴⁴ Kobaylara yüksek doz α -TOH, atorvastatin ile aynı anda uygulandığında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.⁴⁵ Simvastatin, niasin ve farklı antioksidan kombinasyonları (vitamin E, vitamin C, β -karoten ve selenyum) ile tedavi edilen hastalarda HDL2'nin artışı, simvastatin ve niasin ile tedavi edilen hastalara göre daha az olmuştur.⁴⁶ İskemik kalp yetersizliği olan hastalara, düşük doz atorvastatin ile atorvastatin+vitamin E kombinasyonu

uygulanmış, vitamin E atorvastatinin olumlu etkilerini (endotel fonksiyonu, inflamatuvar yanıt gibi) bozmuştur.⁴⁷ Statinlerin insanlardaki lipid seviyeleri üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, vitamin E'nin plazmadaki düzeyleri de analiz edilmiştir. Sonuçlar, verilerin değerlendirilme şekliyle farklılıklar göstermiştir. Serum vitamin E düzeyleri, herhangi bir düzeltme yapılmadan ölçüldüğünde düşüş belirlenmiştir.^{44,48} Bununla birlikte serum vitamin E düzeyleri plazma lipidlerine normalize edildiğinde (LDL, total serum kolesterol ve serum trigliserid gibi), vitamin E ve serum lipid oranlarında artış veya değişmemiş oranlar elde etmişlerdir.⁴⁸ Alttı yatan nedenler hâlen belirsiz olmakla birlikte, dolaşımdaki lipoproteinlerin azalması doğrudan vitamin E düzeylerini (mutlak konsantrasyonlar açısından) düşürebilirken, aynı zamanda vitamin E/serum lipid oranını artırabilir. Çünkü statinler çoğunlukla LDL ve total kolesterol gibi spesifik lipid fraksiyonlarını azaltır. Diğer yandan Werba ve ark., simvastatin gibi bazı statinlerin CYP3A4 inhibitörü olduğunu öne sürmüştür.⁴⁹

Lipofilik karakterde antioksidan bir madde olan vitamin E, kanserin önlenmesinde önemli rol oynar. Karsinom hücrelerinde P-gp ekspresyonu, MDR1 ile bağlantılıdır ve kanserin tedavisinde başarısızlığa neden olur.⁵⁰ Mohammadzadeh ve ark. yaptıkları çalışmada vitamin E'nin, Carbapol 934 ve metilselilozun P-gp ekspresyonunu azaltmada etkili olduğunu ve efluks işleyişini engelleyerek önemli rol oynadığını rapor etmişlerdir.⁵¹

VİTAMİN D

Yüksek dozlarda 1 α , 25-dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) ve D vitamini analogları, hiperparatiroidizm, böbrek hastalıkları ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır.⁵² Bu vitamin ve türevleri, transmembran taşıyıcıları ve enzim ekspresyonlarını ve dolayısıyla ilaç dağılımlarını değiştirme potansiyeline sahiptir.⁵³ 1,25(OH)₂D₃, antikanser ilacı olan paklitaksel gibi bilinen bir P-gp substratı ile kombine kullanıldığında, ilacın beyindeki terapötik etkisi azalabilir.⁵² Hedefi beyin olan P-gp substratlarından HIV tedavisinde kullanılan atazanavir, ritonavir ve sakonavir, antipsikotiklerden risperidon, anti epileptik ilaçlardan topiramet ve

morfin gibi merkezi sinir sistemi ilaçları etkilenecektir.⁵⁴ Diğer yandan artan P-gp aktivitesi, influenza tedavisinde kullanılan ve P-gp substratı olan oseltamivir'in beyindeki konsantrasyonunu azaltabilir.⁵⁵

Kan-beyin bariyerinde ilaç taşıyıcılarının ekspresyonu; nükleer reseptörü (NR), özellikle CAR, PXR, glukokortikoid reseptörü (GR) ve vitamin D reseptörünün (VDR) kontrolü altındadır.^{31,56} VDR; ilaç taşıyıcılarının düzenlenmesine ilişkin diğer NR'lerden daha az ilgi görmüştür, bunun nedeni kan-beyin bariyerinde çok düşük düzeylerde bulunması olabilir. Aktif VDR ligandı 1,25(OH)₂D₃ ile tedavi; P-gp ekspresyonunu arttırmış ve Caco-2 hücreleri ve beyin mikrodamar endotelial hücrelerinde P-gp substratlarının birikimini azaltmıştır.⁵⁷ İn vivo elde edilen veriler de bu sonuçlarla uyumludur; 1,25(OH)₂D₃ ile tedavi edilen farelerde beyin P-gp ekspresyonunun yüksek olduğu belirlenmiş ve P-gp substratı digoksinin serebral birikimi azalmıştır.⁵⁶ Diğer yandan D₃ ve 1,25(OH)₂D₃'ün P-gp ile doğrudan etkileşimi, her 2 bileşiğin P-gp-verapamil ile uyarılan ATPaz aktivitesini inhibe etmiştir.⁵⁸

P-gp; vinka alkaloidleri, antrasiklinler, epipodofillotoksinler, taksanlar, HIV proteaz inhibitörleri, ayrıca steroidler ve amiloid- β gibi bazı peptidler de dâhil olmak üzere bazı endojen bileşikler içeren geniş substrat spesifitesine sahiptir.⁵⁴ MSS, az miktarda dahi toksik maddeye duyarlı olduğundan P-gp kan-beyin bariyerinde kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte beyni hedefleyen ilaçlar için P-gp indüksiyonu, beyni hedefleyen ilaçların terapötik düzeylerinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Doran ve ark., MDR1A/B-noksan farelerde yabani tip farelere göre beyin-plazma konsantrasyon oranını 36 kat farklı bulmuşlardır.⁵⁹

Kota ve ark. yaptıkları çalışmada, 50 nM konsantrasyonundaki 1,25-dihidroksikolekalsiferolün, P-gp ekspresyonunu 2 kat artırdığını, 10 μ M konsantrasyonunda ketokonazolün ise P-gp ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını belirlemişlerdir. Bununla birlikte 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve ketokonazol kombinasyonu P-gp ekspresyonunu 2 kat artırmıştır.

Yapılan çalışmada, 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve ketokonazol tek başına VDR ekspresyonunu önemli ölçüde artırmazken, kombine kullanıldığında 2 kat artırmıştır. VDR antagonisti ZK159222 ise 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve ketokonazol kombinasyonu tarafından indüklenen P-gp düzeyini azaltmıştır.⁶⁰

Ayrıca BCRP'nin kısmi spesifik inhibitörü KO143, D₃ akışını bozarken 25(OH)D₃'ün itrahını etkilememiştir. Bu da D₃'ün itrahına diğer taşıyıcıların da aracılık edebileceğini düşündürmektedir.⁵⁸

Caco-2 hücre sisteminde 1,25(OH)₂D₃ ile tedavi CYP3A4 protein miktarı ile mRNA ekspresyonunu ve CYP3A4 substratı midazolamın metabolizmasını artırmıştır.⁵⁷ İnsan karaciğerinde de CYP3A4 miktarı, 1,25(OH)₂D₃'e maruz bırakıldığında artış göstermiştir.⁶¹ Bununla birlikte daha düşük düzeyde VDR proteininin bulunduğu rat karaciğerinde hepatik CYP3A ekspresyonu 1,25(OH)₂D₃ tedavisi ile değişmezken, bağırsakta CYP3A1 ve CYP3A9 mRNA ekspresyonu yüksek bulunmuştur.⁵³ Karbamazepin ve fenitoin gibi enzimi indükleyen antiepileptik ilaçlar, D vitamini metabolizmasını artırarak serum D vitamini konsantrasyonunu azaltabilir.⁶²

Statinler, kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA (HMG Co-A) redüktazı inhibe ederek serum kolesterol konsantrasyonlarını düşürür.⁶³ Vitamin D kolesterol derivativesidir; statinler kolesterol sentezini azalttığı için D vitamini sentezini de azaltabilir.⁶⁴ Vitamin D-statin etkileşimi için bir başka olası mekanizma CYP3A4 aktivitesi için yarışmadır. Atorvastatin, lovastatin ve simvastatin başlıca CYP3A4 tarafından metabolize edilirken, rosuvastatin ve fluvastatin CYP2C9 tarafından metabolize edilir.⁶⁵ Pitavastatin ve pravastatin metabolizmada görevli enzimlerle minimum düzeyde etkileşime girerek, midede yıkımlanır ve ana bileşik olarak atılır.⁶⁵ Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen sadece CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin, vitamin D ile etkileşime girme potansiyelinin olduğu görülmektedir.⁶⁶

CYP3A4 rifampin tarafından indüklendiğinden ve isoniazid tarafından inhibe edildiğinden, rifampin ve isoniazid ile tedavi vitamin D konsantrasyonunu değiştirebilir.⁶⁷

Hücre kültürü ve hayvan modellerinden elde edilen veriler, siklosporinin CYP27A1'i inhibe ettiğini ve VDR ile CYP24'ün ekspresyonunu azalttığını ortaya koymuştur. Bu da siklosporinin dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonunu değiştirebilir.⁶⁶

İn vitro çalışmalar, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavide [highly active antiretroviral therapy (HAART)] kullanılan ilaçların CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini, CYP3A4 aktivitesini indükleyebildiğini veya inhibe edebildiğini, dolayısıyla CYP3A4'ün ilaca bağlı indüksiyon veya inhibisyonunun, 25(OH)D sentezini ve degradasyon oranlarını değiştirebileceğini göstermiştir.⁶⁸ Cozzolino ve ark., proteaz inhibitörlerine maruz kalan insan hepatosit hücre kültürlerinde vitamin D₃'ün 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D'ye dönüşümünün ve 1,25(OH)₂D metabolitinin degradasyonunun inhibe edildiğini bildirmişlerdir.⁶⁹ Yağ dokusu birikimindeki değişikliklerle karakterize edilen, HAART'nin iyi tanımlanmış bir yan etkisi olan lipodistrofi, dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonlarında değişikliklere katkıda bulunabilir.⁶⁶

Histamin H₂-reseptör antagonisti simetidin, mide paryetal hücrelerinin histamin uyarımını inhibe ederek mide asidi salgılanmasını inhibe eder. Simetidin 25-hidroksilazlar dahil CYP enzimlerini de inhibe ettiği gösterilmiştir.⁷⁰ Mide ülseri olan bireylerde yapılan çalışmada, simetidin alındığında 25(OH)D konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olmazken, simetidin alınımı kesildikten sonra serum 25(OH)D konsantrasyonları önemli ölçüde yükselmiştir.⁷¹

Fenobarbital, fenitoin, primidon ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlar, karaciğerde CYP450 içeren monooksijenazları indükler, vitamin D'nin bozunmasını ve metabolizmasını katalize eder. Sonuçta serumda 25(OH)- ve 1,25(OH)₂ vitamin D₃ düzeyi düşerek, sekonder hiperparatiroidizme neden olur.⁷²

Tiyazid diüretiklerinin kalsiyum ve vitamin D takviyeleri ile kombine kullanılması, yaşlılarda veya böbrek fonksiyonu bozulmuş veya hiperparatiroidizmi olanlarda hiperkalsemiye neden olabilir.⁶⁶

VİTAMİN C

Askorbik asit eksikliğinin hayvanlarda çeşitli ilaçların metabolizmasında azalmaya yol açtığını ve skorbütik hayvanlara 6-10 gün süreyle uygulandığında enzim aktivitelerinin normal seviyelere ulaştığı belirtilmiştir.⁷³ Manik bir hastaya 13 gün boyunca askorbik asit takviyesi, flufenazin (flufenazin HCl eliksir; pH=5,3-5,8, flufenazin HCl enjektale; pH=4,8-5,2) plazma düzeyinde %25 oranında azalmaya neden olmuş ve azalmanın sadece karaciğer enzim induksiyonuyla değil aynı zamanda emilim fazındaki etkileşimle de ilgili olabileceği ifade edilmiştir.⁷⁴

Sisplatin ve doksorubisin gibi antineoplastik ilaçlar, terapötik etkilerini artıracak hücre içi reaktif oksijen (ROS) türlerinde artışa neden olurlar. C vitamini gibi güçlü bir antioksidanın ROS artışına yol açan antineoplastik ilaçların etkinliğini azaltabileceği düşünülmektedir.⁷⁵ Aksine vitamin C'nin arsenik trioksit gibi bazı antineoplastik ilaçların etkisini artırabileceği de belirtilmiştir.⁷⁶ Bununla birlikte, vitamin C tarafından arttırılan sitotoksitenin hücre dışı hidrojen peroksit üretimine bağlı olabileceği ve hücre içi vitamin C konsantrasyonundaki artışın arseniğin sitotoksik etkilerini hafiflettiği tespit edilmiştir.⁷⁷

Heaney ve ark., vitamin C tedavisinin, P-gp fonksiyonunu değiştirerek kemoterapötik ilaçların etkinliğini değiştirme potansiyelinin olmadığını, P-gp ekspresyonunun vitamin C tedavisi ile değişmediğini ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada, intratümör doksorubisin konsantrasyonunda vitamin C ile tedavi edilmeyen farelerle, tedavi edilen fareler arasında fark olmadığı rapor edilmiştir.⁷⁸

Vitamin C, insan mide suyunda aktif olarak salgılanır. Proton pompa inhibitör tedavisi mide suyunda vitamin C konsantrasyonunu ve aktif antioksidan formu olan askorbik asit düzeyini düşürür. Bunun başlıca nedeni yüksek pH'de vitaminin göreceli dengesiz oluşudur. Ayrıca omeprazol tedavisinin serum

vitamin C konsantrasyonunu düşürmesi, vitamin C biyoyararlanımının azalmasıyla açıklanabilir. Proton pompa inhibitörlerinin vitamin C üzerindeki etkisi *Helicobacter pylori* ile enfekte bireylerde daha belirgindir.⁷⁹

B GRUBU VİTAMİNLER

Riboflavin (vitamin B₂), vücuttaki birçok önemli enzimatik redoks reaksiyonunda elektron taşıyıcı olarak rol alan esansiyel koenzimlerden flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotid'e (FAD) dönüşür.⁸⁰ İn vitro ve in vivo çalışmalarda riboflavinin bir BCRP1 substratı olabileceği rapor edilmiştir.^{81,82} BCRP1 geniş substrat spesifitesine sahip bir taşıyıcıdır. van Herwaarden ve ark. yaptıkları çalışmada, biotin'in (vitamin H) sütteki düzeyinin yabani tip farelere göre BCRP1-noksan farelerde 3 kat daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Test edilen diğer vitaminlerin (vitamin A, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₉, vitamin B₁₂, vitamin C, vitamin E, vitamin K₁) ise sütteki düzeyi BCRP1-noksan farelerde önemli ölçüde düşmemiştir.⁸²

Riboflavinin böbrekteki proksimal tübüller tarafından salgılanmasının BCRP1 ile gerçekleşebileceği ifade edilmektedir.³ Benzer şekilde, BCRP1 substratı metotreksat ile riboflavin arasında fare lösemi hücrelerinde taşıma için gözlenen rekabet, bu hücrelerdeki BCRP1 ekspresyonundan kaynaklanabilir.⁸³

Vora ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada, fedratinib, hidrosiklorokin sülfat, sertralin hidroklorür, amitriptilin hidroklorür, amoksapin, penisilamin etanolamin tuzu, verapamil, kinidin glukonat, kinapriline intestinal tiamin taşıyıcı 2'yi (ThTR-2) inhibe ederek tiamin (vitamin B₁) eksikliğine neden olabileceğini belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu ilaçların ilaç-vitamin etkileşimleri yönünden incelenmesini tavsiye etmişlerdir.⁸⁴ Ayrıca in vitro ortamda metformin, fenformin ve trimetoprimin de ince bağırsakta ThTR-2'yi inhibe ederek tiamin emilimini önlediği rapor edilmiştir.^{85,86}

CYP2C19 polimorfizmi, omeprazol ile uzun süre (>1 yıl) tedavi edilen hastalarda serum vitamin B₁₂ düzeylerini önemli ölçüde etkilemiştir.⁸⁷

SONUÇ

Vitaminlerle ilaçlar arasındaki etkileşime ait yeterli veri olmamasına rağmen mevcut bilgiler ışığında, vitamin E'nin P-gp substratı ilaçlarla birlikte ve kanamalı hastalarda kullanılmamasının klinik açıdan uygun olacağı anlaşılmaktadır. Ayrıca vitamin E'nin enzim indükleyici potansiyele sahip olduğu anlaşılmaktadır. Vitamin A ve türevlerini kullanırken, P-gp üzerinde inhibitör etkilerinin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Vitaminlerle ilaçlar arasındaki etkileşimleri belirlemeye yönelik daha çok deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya

herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Bünyamin Traş; **Tasarım:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Denetleme/Danışmanlık:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Analiz ve/veya Yorum:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Kaynak Taraması:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Makalenin Yazımı:** Zeynep Özdemir Kütahya, Bünyamin Traş; **Eleştirel İnceleme:** Bünyamin Traş.

KAYNAKLAR

- Clarke SE, Jones BC. Human cytochromes p450 and their role in metabolism-based drug-drug interactions. In: Rodrigues AD, eds. Drug-Drug Interactions. Marcel Dekker: The United States of America; 2002. p.55. [\[Link\]](#)
- Çetin G, Traş B. İlaç davranışında P-glikoprotein'in rolü [Role of P-glycoprotein in Drug Disposition: Review]. Türkiye Klinikleri J Vet Sci. 2011;2(3):196-204. [\[Link\]](#)
- Jonker JW, Buitelaar M, Wagenaar E, Van Der Valk MA, Scheffer GL, Scheper RJ, et al. The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(24):15649-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Özdemir Z, Traş B. Behaviours of drugs in the milk-a review. Atatürk University J Vet Sci. 2018;13(3):364-72. [\[Crossref\]](#)
- Tomlinson B, Hu M, Lee VW. In vivo assessment of herb-drug interactions: possible utility of a pharmacogenetic approach? Mol Nutr Food Res. 2008;52(7):799-809. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- LeCluyse EL. Pregnane X receptor: molecular basis for species differences in CYP3A induction by xenobiotics. Chem Biol Interact. 2001;134(3):283-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(1):53-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Foster BC, Arnason JT, Briggs CJ. Natural health products and drug disposition. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:203-26. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Am J Epidemiol. 2004;160(4):339-49. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica. 2008;38(7-8):802-32. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- O'Brien FE, O'Connor RM, Clarke G, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. P-glycoprotein inhibition increases the brain distribution and antidepressant-like activity of escitalopram in rodents. Neuropsychopharmacology. 2013;38(11):2209-19. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Pavek P, Merino G, Wagenaar E, Bolscher E, Novotna M, Jonker JW, et al. Human breast cancer resistance protein: interactions with steroid drugs, hormones, the dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine, and transport of cimetidine. J Pharmacol Exp Ther. 2005;312(1):144-52. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Staud F, Pavek P. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(4):720-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Chen Y, Derguini F, Buck J. Vitamin A in serum is a survival factor for fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(19):10205-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Tarapcsák S, Szalóki G, Telbisz Á, Gyöngy Z, Matúz K, Csösz É, et al. Interactions of retinoids with the ABC transporters p-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein. Sci Rep. 2017;7(1):1-11. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Arnold SL, Amory JK, Walsh TJ, Isoherranen N. A sensitive and specific method for measurement of multiple retinoids in human serum with UHPLC-MS/MS. J Lipid Res. 2012;53(3):587-98. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Veal GJ, Errington J, Rowbotham SE, Illingworth NA, Malik G, Cole M, et al. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2013;19(2):469-79. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

18. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Maares J, Schoetzau A, Meyer I. Pharmacokinetic interactions between alitretinoin and ketoconazole or simvastatin or ciclosporin A. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36 Suppl 2:24-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Tang J, Fu Q, Wang Y, Racette K, Wang D, Liu F. Vitamin E reverses multidrug resistance in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 2013;336(1):149-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Mustacich DJ, Shields J, Horton RA, Brown MK, Reed DJ. Biliary secretion of alpha-tocopherol and the role of the mdr2 P-glycoprotein in rats and mice. *Arch Biochem Biophys.* 1998;350(2):183-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Zhou C, Tabb MM, Sadatrafiei A, Grün F, Blumberg B. Tocotrienols activate the steroid and xenobiotic receptor, SXR, and selectively regulate expression of its target genes. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(10):1075-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Mustacich DJ, Leonard SW, Devereaux MW, Sokol RJ, Traber MG. α -Tocopherol regulation of hepatic cytochrome P450s and ABC transporters in rats. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(7):1069-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Mustacich DJ, Gohil K, Bruno RS, Yan M, Leonard SW, Ho E, et al. Alpha-tocopherol modulates genes involved in hepatic xenobiotic pathways in mice. *J Nutr Biochem.* 2009;20(6):469-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Traber MG, Labut EM, Leonard SW, Lebold KM. α -Tocopherol injections in rats up-regulate hepatic ABC transporters, but not cytochrome P450 enzymes. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(11):2031-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Podszun MC, Jakobi M, Birringer M, Weiss J, Frank J. The long chain α -tocopherol metabolite α -13'-COOH and γ -tocotrienol induce P-glycoprotein expression and activity by activation of the pregnane X receptor in the intestinal cell line LS 180. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(3). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Parker RS, Sontag TJ, Swanson JE. Cytochrome P4503A-dependent metabolism of tocopherols and inhibition by sesamin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277(3):531-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Abe C, Uchida T, Ohta M, Ichikawa T, Yamashita K, Ikeda S. Cytochrome P450-dependent metabolism of vitamin E isoforms is a critical determinant of their tissue concentrations in rats. *Lipids.* 2007;42(7): 637-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Birringer M, Drogan D, Brigelius-Flohe R. Tocopherols are metabolized in HepG2 cells by side chain omega-oxidation and consecutive beta-oxidation. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(2):226-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Kluth D, Landes N, Pfluger P, Müller-Schmehl K, Weiss K, Bumke-Vogt C, et al. Modulation of Cyp3a11 mRNA expression by alpha-tocopherol but not gamma-tocotrienol in mice. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(4):507-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Traber MG, Siddens LK, Leonard SW, Schock B, Gohil K, Krueger SK, et al. α -Tocopherol modulates Cyp3a expression, increases γ -CEHC production, and limits tissue γ -tocopherol accumulation in mice fed high γ -tocopherol diets. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(6):773-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Bauer B, Hartz AM, Fricker G, Miller DS. Pregnane X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol.* 2004;66(3):413-9. [[PubMed](#)]
32. Johnson CH, Bonzo JA, Cheng J, Krausz KW, Kang DW, Luecke H, et al. Cytochrome P450 regulation by α -tocopherol in Pxr-null and PXR-humanized mice. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):406-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Traber MG. Vitamin E and K interactions--a 50-year-old problem. *Nutr Rev.* 2008;66(11):624-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Wheldon GH, Bhatt A, Keller P, Hummler H. d,1-alpha-Tocopheryl acetate (vitamin E): a long term toxicity and carcinogenicity study in rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1983;53(3):287-96. [[PubMed](#)]
35. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: Report from the Women's Health Study. *Journal of Vascular Surgery.* 2008;47(2):479. [[Crossref](#)]
36. Hanzawa F, Nomura S, Sakuma E, Uchida T, Ikeda S. Dietary sesame seed and its lignan, sesamin, increase tocopherol and phyloquinone concentrations in male rats. *J Nutr.* 2013;143(7):1067-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Farley SM, Leonard SW, Labut EM, Raines HF, Card DJ, Harrington DJ, et al. Vitamin E decreases extra-hepatic menaquinone-4 concentrations in rats fed menadione or phyloquinone. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(6):912-22. Erratum in: *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(6):1115. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Farley SM, Leonard SW, Taylor AW, Birringer M, Edson KZ, Rettie AE, et al. ω -Hydroxylation of phyloquinone by CYP4F2 is not increased by α -tocopherol. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(10):1785-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Farley SM, Leonard SW, Stevens JF, Traber MG. Deuterium-labeled phyloquinone fed to α -tocopherol-injected rats demonstrates sensitivity of low phyloquinone-containing tissues to menaquinone-4 depletion. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1610-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Hanzawa F, Sakuma E, Nomura S, Uchida T, Oda H, Ikeda S. Excess α -tocopherol decreases extrahepatic phyloquinone in phyloquinone-fed rats but not menaquinone-4 in menaquinone-4-fed rats. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1601-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Clarke MW, Burnett JR, Wu JH, Hodgson JM, Ledowski T, Puddey IB, et al. Vitamin E supplementation and hepatic drug metabolism in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(6):491-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Bárány P, Stenvinkel P, Ottosson-Seeberger A, Alvestrand A, Morrow J, Roberts JJ 2nd, et al. Effect of 6 weeks of vitamin E administration on renal haemodynamic alterations following a single dose of neoral in healthy volunteers. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(3):580-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Wallert M, Schmölz L, Galli F, Birringer M, Lorkowski S. Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis. *Redox Biol.* 2014;2:495-503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Diepeveen SH, Verhoeven GW, Van Der Palen J, Dikkeschei LD, Van Tits LJ, Kolsters G, et al. Effects of atorvastatin and vitamin E on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients: a randomised-controlled trial. *J Intern Med.* 2005;257(5):438-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Podszun MC, Grebenstein N, Spruss A, Schlueter T, Kremoser C, Bergheim I, et al. Dietary α -tocopherol and atorvastatin reduce high-fat-induced lipid accumulation and down-regulate CD36 protein in the liver of guinea pigs. *J Nutr Biochem.* 2014;25(5):573-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345(22):1583-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Tousoulis D, Antoniadou C, Vassiliadou C, Toutouza M, Pitsavos C, Tentolouris C, et al. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(7):1126-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

48. Vasankari T, Ahotupa M, Viikari J, Nuotio I, Strandberg T, Vanhanen H, et al. Effect of 12-month statin therapy on antioxidant potential of LDL and serum antioxidant vitamin concentrations. *Ann Med*. 2004;36(8):618-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Werba JP, Cavalca V, Veglia F, Massironi P, De Franceschi M, Zingaro L, et al. A new compound-specific pleiotropic effect of statins: modification of plasma gamma-tocopherol levels. *Atherosclerosis*. 2007;193(1):229-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Nanayakkara AK, Follit CA, Chen G, Williams NS, Vogel PD, Wise JG. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):967. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Mohammadzadeh R, Baradaran B, Yousefi B, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Attenuation of intestinal efflux pump thru polymers and preservatives. *J Res Pharm*. 2019;23(4):632-41. [[Crossref](#)]
52. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(4):797-808. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Chow EC, Maeng HJ, Liu S, Khan AA, Groothuis GM, Pang KS. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) triggered vitamin D receptor and farnesoid X receptor-like effects in rat intestine and liver in vivo. *Biopharm Drug Dispos*. 2009;30(8):457-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev*. 2002;34(1-2):47-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, Kakinuma C, Fujita T, Tamai I, et al. Oseltamivir (Tamiflu) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(1):6-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Chow EC, Durk MR, Cummins CL, Pang KS. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 up-regulates P-glycoprotein via the vitamin D receptor and not farnesoid X receptor in both *fxr(-/-)* and *fxr(+/+)* mice and increased renal and brain efflux of digoxin in mice in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(3):846-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Fan J, Liu S, Du Y, Morrison J, Shipman R, Pang KS. Up-regulation of transporters and enzymes by the vitamin D receptor ligands, 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs, in the Caco-2 cell monolayer. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(2):389-402. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Margier M, Collet X, le May C, Desmarchelier C, André F, Lebrun C, et al. ABCB1 (P-glycoprotein) regulates vitamin D absorption and contributes to its transintestinal efflux. *FASEB J*. 2019;33(2):2084-2094. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Doran A, Obach RS, Smith BJ, Hosea NA, Becker S, Callegari E, et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(1):165-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Kota BP, Allen JD, Roufogalis BD. The effect of vitamin D3 and ketoconazole combination on VDR-mediated P-gp expression and function in human colon adenocarcinoma cells: implications in drug disposition and resistance. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(2):97-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Khan AA, Chow ECY, van Loenen-Weemaes AMA, Porte RJ, Pang KS, Groothuis GM. Comparison of effects of VDR versus PXR, FXR and GR ligands on the regulation of CYP3A isozymes in rat and human intestine and liver. *Eur J Pharm Sci*. 2009;37(2):115-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Chan LN. Drug-nutrient interactions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):450-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001;292(5519):1160-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Montagnani M, Loré F, Di Cairano G, Gonnelli S, Ciuli C, Montagnani A, et al. Effects of pravastatin treatment on vitamin D metabolites. *Clin Ther*. 1994;16(5):824-9. [[PubMed](#)]
65. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194-208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Zhou S, Chan E, Lim LY, Boelsterli UA, Li SC, Wang J, et al. Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab*. 2004;5(5):415-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2007;29(6):687-710. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003;17(4):513-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Wyatt CL, Jensen LS, Rowland GN 3rd. Effect of cimetidine on eggshell quality and plasma 25-hydroxycholecalciferol in laying hens. *Poult Sci*. 1990;69(11):1892-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Odes HS, Fraser GM, Krugliak P, Lamprecht SA, Shany S. Effect of cimetidine on hepatic vitamin D metabolism in humans. *Digestion*. 1990;46(2):61-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Gröber U. Interactions between drugs and micronutrients. *Trace Elements & Electrolytes*. 2010;27(1):1-9. [[Crossref](#)]
73. Zannoni VG, Sato PH. Interaction with drugs and environmental chemicals. Effects of ascorbic acid on microsomal drug metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;258:119-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Dysken MW, Cumming RJ, Channon RA, Davis JM. Drug interaction between ascorbic acid and fluphenazine. *JAMA*. 1979;241(19):2008. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Golde DW. Vitamin C in cancer. *Integr Cancer Ther*. 2003;2(2):158-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Grad JM, Cepero E, Boise LH. Mitochondria as targets for established and novel anticancer agents. *Drug Resist Updat*. 2001;4(2):85-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Karasavvas N, Cárcamo JM, Stratis G, Golde DW. Vitamin C protects HL60 and U266 cells from arsenic toxicity. *Blood*. 2005;105(10):4004-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
78. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, Golde DW, Scheinberg DA, Smith EA, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res*. 2008;68(19):8031-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
79. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl 2:S5-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1352-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
81. Huang SN, Swaan PW. Involvement of a receptor-mediated component in cellular translocation of riboflavin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(1):117-25. [[PubMed](#)]
82. van Herwaarden AE, Wagenaar E, Merino G, Jonker JW, Rosing H, Beijnen JH, et al. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol Cell Biol*. 2007;27(4):1247-53. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

83. Lichtenstein NS, Goldman ID. Riboflavin-methotrexate interactions. Photochemical reaction and competition for transport in the L1210 mouse leukemia cell. *Biochem Pharmacol.* 1970;19(4):1229-39. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
84. Vora B, Green EAE, Khuri N, Ballgren F, Sirota M, Giacomini KM. Drug-nutrient interactions: discovering prescription drug inhibitors of the thiamine transporter ThTR-2 (SLC19A3). *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):110-121. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
85. Liang X, Chien HC, Yee SW, Giacomini MM, Chen EC, Piao M, et al. Metformin Is a Substrate and Inhibitor of the Human Thiamine Transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm.* 2015;12(12):4301-10. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
86. Giacomini MM, Hao J, Liang X, Chandrasekhar J, Twelves J, Whitney JA, et al. Interaction of 2,4-diaminopyrimidine-containing drugs including fedratinib and trimethoprim with thiamine transporters. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(1):76-85. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
87. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, Bertilsson L, Seensalu R. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(4):453-8. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]