

Yeşil Çay ve İlaç Etkileşimleri

Green Tea and Drug Interactions: Review

Feyza KELLEÇİ,^a
Hande SİPAHİ,^a
Mohammad CHAREHSAZ,^a
Ahmet AYDIN^a

^aToksikoloji AD,
Yeditepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 29.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hande SİPAHİ
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Toksikoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
handesipahi@hotmail.com

ÖZET Son yıllarda yeşil çayın yaygın tüketimi nedeniyle, potansiyel biyolojik etkilerinin ve ilaçlarla etkileşimlerinin in vitro ve in vivo olarak değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Yeşil çay; kateşinler olarak da bilinen çay polifenoller, kafein ve yeşil çaya özgü olan teanin içerir. Yeşil çayın yararlı etkilerinin çoğu, yapısında bulunan polifenollerin varlığı ile özellikle de farmakolojik açıdan en aktif polifenol olan epigallocateşin gallat ile ilişkilendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, yeşil çayın antikanserojen, antianjiyojenik, antimutajenik, kolesterol düşürücü, aterosklerotik plak önleyici, antitrombotik, nöroprotektif, antidiyabetik, antibakteriyel, anti-HIV, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikte olduğu bildirilmektedir. Ancak, yeşil çayın bileşenleri birçok ilaçla aynı yollardan absorbe olduğu, metabolize edildiği veya eliminasyona uğradığı için ilaç etkileşimi muhtemeldir. Örneğin; yeşil çayın selektif olmayan monoamin oksidaz inhibitörleri, katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri, santral sinir sistemi (SSS) stimülanı ilaçlar, selektif beta-2-adrenerjik reseptör agonistleri, semptomimetik ilaçlar, demir preparatları ve CYP1A2 inhibitörü ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca, yeşil çay kateşinleri in vitro serum glukoz konsantrasyonunu düşürdüğü için, antidiyabetik ilaç kullanan diyabetik hastalar olası hipoglisemi riski nedeniyle yakından izlenmelidirler. Bu nedenle, herhangi bir ilaç kullanırken, koruyucu veya tedaviye yardım edici amaçlarla yeşil çay veya başka bir bitkisel ürün alınmasının mutlaka hekim veya eczacı tarafından değerlendirilmesi önemlidir. Bu derlemenin amacı, yaygın olarak tüketilen yeşil çayın çeşitli ilaçlarla olan yararlı ve zararlı etkileşimlerini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Yeşil çay; epigallocateşin gallat; kafein; ilaç etkileşimi

ABSTRACT In recent years, the potential biological effects of green tea and its interactions with drugs have been subjected to many scientific studies due to its widespread consumption. Green tea contains tea polyphenols known as catechins, caffeine and theanine which is specific for green tea. Many of the beneficial effects of green tea have been associated with the presence of active polyphenols, in particular by the most pharmacologically active one, epigallocatechin gallate. Several epidemiological studies have demonstrated cardioprotective, antidiabetic, antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, anticarcinogenic and neuroprotective effects of green tea. However, interactions between green tea components and drugs is possible due to green tea components are absorbed, metabolized and eliminated through the same path with many drugs. For example, green tea is not recommended for use with non-selective monoamine oxidase inhibitors, catechol-O-methyltransferase inhibitors, central nervous system stimulants, selective beta-2-adrenergic receptor agonists, sympathomimetics, iron preparations and CYP1A2 inhibitor drugs. In addition, as green tea catechins reduce serum glucose concentration in vitro, antidiabetic drugs for diabetic patients should be closely monitored because of possible risk of hypoglycemia. Therefore, when using any drug for medical purposes, concomitant usage of green tea or herbal products for preventive or therapeutic purposes is important to be evaluated by a health care professional. The main focus of this review is to outline beneficial and harmful interactions of green tea with various drugs.

Key Words: Green tea; epigallocatechin gallate; caffeine; drug interaction

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2013;2(2):85-92

Camellia sinensis yapraklarından infüzyon ile hazırlanan çay, dünyanın en çok tüketilen içeceklerinden biridir.¹ Üç yüzden fazla türü bulunan çay, yapraklarının işlenme farklılıklarına göre üç gruba ayrılmaktadır; yeşil, oolong ve siyah çay. Dünya çapında siyah çayın (fermente edilmiş)

üretimi yaklaşık %78 oranındadır. Yeşil çayın (fermente edilmemiş) üretimi ise %20 oranındadır ve genellikle Japonya ve Çin'de tüketilmektedir. Oolong çay ise yarı fermentedir ve çay üretiminin %2'lik kısmını oluşturmaktadır. Çay üretimi en çok Çin, Hindistan, Japonya, Sri Lanka, Endonezya ve Orta Afrika ülkelerinde yapılmaktadır.²

Yeşil çayın yaygın tüketimi nedeniyle, potansiyel biyolojik etkilerinin ve ilaçlarla etkileşimlerinin in vitro ve in vivo değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur.^{1,3} Yeşil çay; kateşinler olarak da bilinen çay polifenollerini, kafein ve yeşil çaya özgü olan teanin içerir.⁴ Kateşinlerin çaya özgü acı ve buruk tatları vardır. Tatlı tadı ise yapılarındaki teanin, glutamik asit ve arjinin gibi amino asitlerden kaynaklanmaktadır.⁵ Yeşil çayın yararlı etkilerinin çoğu, yapısında bulunan polifenollerin varlığı ile ilişkilendirilmektedir.³ Polifenoller %10-15 oranında epigallokateşin gallat (EGCG), %6-10 oranında epigallokateşin (EGC), %2-3 oranında epikateşingallat (ECG) ve %2 oranında epikateşin (EC) şeklinde bulunmaktadır.⁶ En aktif bileşen EGCG'dir. Yeşil çayın antikanserojen, antianjiyojenik, antimitojenik, kolesterol düşürücü, aterosklerotik plak önleyici, nöroprotektif, antidiyabetik, antibakteriyel, anti-HIV, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikte olduğu bildirilmektedir.⁷

Yeşil çayın içeriğindeki kateşinlerin antioksidan özelliklerinden dolayı kardiyovasküler sistem hastalıklarına karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Yirmi iki ile 63 yaşları arasında, 34 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmada, üç hafta boyunca günde bir litre su ve ardından dört hafta boyunca günde 1 litre yeşil çay tüketiminin oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre yeşil çay tüketiminin oksidatif stres oluşumunu azaltarak yararlı etkileri olabileceği ve böylece oksidatif strese bağlı hastalıklara karşı koruyucu etkisi olabileceği ileri sürülmüştür.¹ Ayrıca yeşil çay kateşinlerinin ve EGCG'nin antitrombotik özellik gösterdiği bulunmuş ve kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkisi olabileceği bu özelliği ile ilişkilendirilmiştir.⁸

Yeşil çay ekstresinin (GTE)'nin hepatoprotektif özellikte olduğu ve aşırı doz asetaminofen teda-

visinde bu özelliğinin kullanılabileceği düşünülse de Fransa ve İspanya'da 'Exolise' isimli GTE içeren zayıflama ilacının satışı hepatotoksisiteye yol açtığı iddiasıyla durdurulmuştur. Farelerde asetaminofen ile indüklenen hepatotoksistide GTE'nin protektif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, farklı hipotezler oluşturulmuş ve ilk gruba oral olarak asetaminofen (150 mg/kg) uygulandıktan altı saat sonra GTE (500 ya da 1000 mg/kg) verilmiş; ikinci gruba asetaminofen (200 mg/kg) uygulamasından üç saat önce GTE (500 ya da 1000 mg/kg) verilmiş; üçüncü gruba ise üç gün boyunca 500 ya da 1000 mg/kg GTE günde bir kez verildikten sonra dördüncü gün 300 mg/kg asetaminofen uygulanmıştır. Çalışma sonunda asetaminofen ile indüklenen hepatotoksistide GTE'nin verilmiş zamanının çok kritik olduğu; yüksek doz asetaminofen verildikten sonra GTE uygulanan farelerde glutasyon deplesyonunun arttığı ve de asetaminofen ile indüklenen hepatotoksistenin potansiyalize olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek doz asetaminofen uygulaması öncesi GTE uygulandığında da tam tersine asetaminofen ile indüklenen hepatotoksistiteye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır.⁹

Yeşil çayın bileşenleri birçok ilaçla aynı yollardan absorbe olur, metabolize edilir veya eliminasyona uğrar. Bu nedenle yeşil çay bileşenlerinin ilaçlarla etkileşime geçmesi muhtemeldir.⁴ Örneğin; hipertansiyon oluşturma riski nedeniyle yeşil çay ile selektif olmayan monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar ve katekol-O-metiltransferaz inhibitörü ilaçların birlikte kullanılması önerilmektedir. Yeşil çay ve CYP1A2 inhibitörü ilaçlar birlikte alındığında, plazma kafein konsantrasyonundaki artışa bağlı bulantı, titreme veya palpasyon gibi yan etkiler gelişmektedir. Yeşil çay içeriğindeki kafein santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki stimulan etkisinden dolayı nikotin ve amfetamin gibi MSS stimulanları, salbutamol ve terbutalin gibi selektif beta-2-adrenerjik reseptör agonistleri, adrenalin ve efedrin gibi sempatomimetik ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır. Demir absorpsiyonundaki azalmadan dolayı demir preparatları ile eş zamanlı olarak alınmamalıdır.*

*Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, 2014.

ANTİKANSER İLAÇLAR İLE ETKİLEŞİM

SİSPLATİN

Sisplatin, güçlü antitümör ajanlarından. Uzun süre kullanımında nefrotoksisite ve ototoksisiteye yol açtığı için kullanımı sınırlıdır. Ayrıca kusma, bulantı, diyare ve miyelosupresyon gibi yan etkileri de mevcuttur. Farelerde sisplatin ile indüklenen nefrotoksisite ve diğer istenmeyen etkilerin önlenmesinde yeşil çayın koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antikanserojen etkisinden dolayı kanser tedavisinde sinerjistik veya aditif etki gösterebileceği de ileri sürülmüştür.¹⁰

5-FLOROURASİL

EGCG prostat, akciğer, kolon, mide kanserinde, lösemide, skuamöz hücre kanserlerinde hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği için tedavi amaçlı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda yassı hücreli baş-boyun kanserinde kötü huylu prognozun epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla yassı hücreli baş-boyun kanseri YCU-H891 ve YCU-N861 hücre tiplerinde EGCG'nin EGRF sinyal yolağı üzerine etkisi araştırılmıştır. Yassı hücreli baş-boyun kanserinde EGCG'nin tek başına etkili olduğu veya 5-Florourasil gibi mevcut tedavi rejimine eklendiğinde tedavinin etkinliğini arttıracığı öne sürülmüştür.¹¹

SULINDAK

EGCG bir elektif olmayan siklojenaz-2 (COX-2) inhibitörüdür. EGCG ve antikanser ilaçların çeşitli kombinasyonlarının apoptoz, gen ekspresyonu ve antikanser aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir.¹²

Sulindak kanser tedavisinde kullanılan COX-2 inhibitörüdür. Yeşil çay içeriğindeki EGCG ve epikateşin tek başına ve sulindak ile beraber verildiğinde kanser üzerine olan etkisi araştırılmıştır. İnsan kanser hücrelerinde apoptozu indükleyen ve BALB/c-3T3 hücrelerinden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) salıverilmesini inhibe ettiği bilinen sulindak, EGCG ile beraber verildiğinde apoptozu sekiz kat daha fazla indüklediği gösterilmiştir. EGCG da COX-2 inhibitörü olduğu için, EGCG ve sulindak ile kombine tedavinin COX-2 inhibisyo-

nuna sinerjistik bir etki sağlayarak kansere karşı koruyucu özellik göstereceği öne sürülmektedir.⁶

SELEKOKSİB

Selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksibin kanser tedavisinde uzun süre kullanımına bağlı kardiyovasküler yan etkileri görülmektedir. Selektif olmayan COX-2 inhibitörü EGCG ve selekoksib beraber verildiğinde küçük hücre dışı akciğer kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.¹²

ERLOTİNİB

Akciğer kanser tedavisinde kullanılan erlotinib, EGFR antagonisti bir ilaçtır. Erlotinib ile tedavinin yetersiz olduğu durumlarda ya da ilaca karşı direnç geliştiğinde yeşil çayın kanser üzerinde alternatif bir tedavi sağlayıp sağlayamayacağı araştırılmıştır. Bu çalışmada, EGCG'nin erlotinibe direnç gelişen durumlarda ve hücre artışı tetikleyen c-Met reseptörünün aşırı ekspresyonunda küçük hücre dışı akciğer kanseri hücre proliferasyonunu güçlü şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak EGCG ve erlotinibin beraber verildiğinde hücre proliferasyonunu daha güçlü inhibe ettiği ve en güçlü inhibisyonun, EGFR antagonisti erlotinib, c-MET inhibitörü SU11274 ve EGCG'nin kombine bir şekilde verildiğinde sağlanmışır.¹³

TAMOKSİFEN

Tamoksifen, meme kanseri tedavisinde kullanılan anti-östrojenik bir bileşiktir. İnsan kanser hücrelerinde apoptozu indüklemekte ve TNF- α salıverilmesini inhibe ederek kansere karşı koruyucu özellik göstermektedir.¹² Tamoksifen tedavisine bağlı ciddi yan etkilerin görülmesi, alternatif bitkisel kaynaklar üzerinde çalışmaları arttırmıştır. Yeşil çay ekstraktının meme kanser hücrelerini suprese ettiği rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, tamoksifenin insan meme kanser hücrelerinin proliferasyonunu yeşil çay ile birlikte daha güçlü inhibe ettiği ve apoptozu arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca tümör içindeki östrojen reseptör- α seviyesini düşürdüğü in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. Yeşil çayın östrojen reseptör-bağımlı transkripsiyonu, estradiol ile indüklenmiş fosforilasyonu ve mitojen ile aktive edilmiş protein kinazı inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁴ Başka bir çalışmada da yeşil çay ve tamok-

sifenin beraber verildiğinde akciğer kanser hücrelerinde apoptozu çok daha güçlü şekilde indüklediği gösterilmiştir.⁶

SUNITİNİB

Metastatik renal hücre kanseri tedavisi için sunitinip kullanan bir hasta hiperemi ve gözlerde şişme şikâyetiyle hastaneye başvurduğunda, yeşil çayı sık tükettiğinde semptomların tekrarladığı, içmediği zaman ise şikâyetlerin kaybolduğu dikkat çekmiştir. Bu verilerden yola çıkarak sunitinib ve yeşil çay bileşenlerinden EGCG kombinasyonunun in vitro etkileşimi incelendiğinde nötral ve asidik koşullarda çökme olduğu gözlenmiştir. Bu kombinasyonun in vivo etkisi ise sıçanlarda sunitinibin plazma konsantrasyonu takip edilerek izlenmiştir. Farmakokinetik çalışmada, sıçanlara EGCG uygulandığında plazma sunitinib konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır. Çalışma sonucunda yeşil çayın sunitinib emilimini azaltarak antikanser özelliğine karşı antagonist etki oluşturduğu, dolayısıyla sunitinib tedavisi sırasında polifenol içeriği yüksek yiyecek ve yeşil çay gibi içecekleri dikkatli tüketmek gerektiği sonucuna varılmıştır.¹⁵

BORTEZOMİB

Proteazom inhibitörü olan bortezomib (BZM) multipl miyelom tedavisinde kullanılmaktadır. Kansere karşı koruyucu etkisi konusunda birçok çalışma olan ve kanser hastalarının “mucize bitki” olarak adlandırdığı ve kendi kendine tedavide (self medikasyonda) çok tercih edilen yeşil çayın bortezomib ile kombine etkisi araştırılmıştır. Ancak bu çalışmada beklenen aksine indüklenen tümör hücre ölümlerini yeşil çay içeriğindeki bileşenlerin, özellikle EGCG ve diğer polifenollerin, bortezomib ile in vivo ve in vitro önlediği saptanmıştır. EGCG boranik asit yapılı proteazom inhibitörlerine (BZM, MG-256, PS-IX) karşı antagonist etki gösterirken; MG-132, PS-I, nelfinavir gibi boranik asit yapıda olmayan proteazom inhibitörlerinde aynı etki görülmemiştir. EGCG doğrudan BZM ile reaksiyona girerek proteazom inhibitör etkisini bloke etmekte, BZM endoplazmik retikulum stres ya da kaspaz-7 aktivasyonunu tetikleyememekte ve böylece tümör ölümü gerçekleşmemektedir.¹⁶

VİTAMİNLER İLE ETKİLEŞİM

α-TOKOFEROL

α-tokoferol'ün yeşil çay ekstraktı, yeşil çay polifenollerinden EC veya izomerik (+)-kateşin ile kombinasyonlarının antioksidan etkisi çeşitli lipitler kullanılarak araştırıldığında, α-tokoferol ve yeşil çay ekstraktının kombinasyonunun metil lineolat emülsiyonu ve saf yağda sinerjistik etki gösterirken, lipozom sistemde aditif etki gösterdiği bildirilmiştir. α-tokoferol ve yeşil çay polifenollerini ile kombinasyonunun ise metil linoleat emülsiyonu ve lipozomlarda sinerjistik etki gösterirken saf yağda antagonist etki gösterdiği saptanmıştır.¹⁷ Yeşil çay polifenollerini yapılarındaki gallat ester gruplarıyla α-tokoferoksil radikallerinin oluşumunu azaltarak α-tokoferol rejenerasyonunu sağladığı düşünülmektedir.¹⁸

ASKORBİK ASİT (C VİTAMİNİ)

Değişik dozlarda (5-40 mg/100 mL) C vitamininin yeşil ve siyah çayın toplam antioksidan kapasitesine etkisi in vitro olarak araştırılmış ve 20 mg askorbik asidin 100 mL siyah çayın toplam antioksidan kapasitesini %20 arttırdığı ve 30 mg askorbik asidin yeşil çayın toplam antioksidan kapasitesini %50 arttırdığı gösterilmiştir.¹⁹

ANTİBİYOTİKLER İLE ETKİLEŞİM

GENTAMİSİN

Aminoglikozit grubu antibiyotiklerinden olan gentamisin klinikte uzun süre kullanımı nefrotoksisiteye ve oksidatif hasara yol açmaktadır. Yeşil çayın antioksidan özelliğinin gentamisinle indüklenen nefrotoksisiteye karşı koruyucu olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlara gentamisin nefrotoksik dozu uygulanmıştır. Gentamisin serum kreatinin, kolesterol, kan üre azotu ve lipit peroksidasyonunu arttırırken, böbrek dokusunda süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesini azalttığı; yeşil çay ekstraktı uygulanan sıçanlarda ise nefrotoksisite parametrelerinin azaldığı, antioksidan savunmanın ve enerji metabolizmasının arttığı ve yeşil çayın nefroprotektif olduğu rapor edilmiştir.²⁰

SİPROFLOKSASİN

Kronik bakteriyel prostat, erkeklerde sık görülen bir hastalıktır. Uzun süreli antibiyotik tedavisinde ciddi yan etkiler ve bakteri direnci meydana gelmektedir. Yeşil çay ekstresinde bulunan kateşinlerin bazı antibiyotiklerle beraber verildiğinde çeşitli bakteri türlerine karşı sinerjistik etki gösterdiği bildirilmektedir. Kronik bakteriyel prostat tedavisinde siprofloksasin ve kateşinlerin sinerjistik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kronik bakteriyel prostat modeli oluşturulan sıçanlara iki hafta boyunca kateşin ve siprofloksasin ayrı ayrı ve kombine olarak uygulandığında, kombine tedavinin bakteri artışını azalttığı ve prostatik inflamasyonda iyileşme görüldüğü saptanmıştır. Kronik bakteriyel prostat tedavisinde tek başına siprofloksasin yerine kateşin ve siprofloksasin kombine tedavisinin daha etkili olabileceği ileri sürülmüştür.²¹ Kronik bakteriyel prostat modeli oluşturulan sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise, iki hafta boyunca kateşin, nanokateşin ve siprofloksasin ayrı ayrı uygulanmıştır. Kateşin, nanokateşin ve siprofloksasin ayrı ayrı verildiğinde bakteri artışının azaldığı ve prostatik inflamasyonda iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Nanokateşinlerin kateşinlere göre daha iyi absorbe olduğu ve daha güçlü antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği saptanmış ve kronik bakteriyel prostat tedavisinde nanokateşinlerin kullanımı önerilmiştir.²² Siprofloksasinin kafein farmakokinetiği üzerine etkisi araştırılmış ve 10 gönüllü erkeğe aç karnına üç gün boyunca 750 mg siprofloksasin 12 saatte bir kez verildiğinde, kafein metabolizmasının azaldığı ve kafeinin yarılanma ömrünün üç saat uzadığı saptanmıştır.²³ Yeşil çayın yüksek kafein içeriği düşünüldüğünde, özellikle sık kafein tüketen bireylerde bu etkinin göz önünde bulundurulması gerekebilir.

SSS İLAÇLARI İLE ETKİLEŞİM

EFEDRİN

Yeşil çay ekstraktının içerdiği kafein ve kateşin polifenollerini sayesinde kahverengi yağ dokusu [brown adipose tissue (BAT) termojenezini arttırdığı ve bu etkinin tek başına kafeinin gösterdiği termojenezden daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla yeşil çayın obezite kontrolünde yararlı olabileceği ileri sürülmektedir.²⁴

Efedrin ve kafein beraber verildiğinde ağır egzersiz sırasında fiziksel performans süresi %38 artarken, tek başına kafein veya efedrin uygulandığında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Kafein ve efedrin kombinasyonunun bu etkisi SSS'yi stimüle etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu kombinasyonun egzersiz performansını arttırdığı için obezite tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır.²⁵ Benzer bir çalışmada da, kafeinin enerji tüketimini yaklaşık %13 arttırdığı ayrıca %76 oranında oksidatif olmayan lipolizden, %24 oranında da lipid oksidasyonundan sorumlu olduğu saptanmıştır. Kafeinin lipit ve enerji metabolizmasındaki etkisinin sempatik ve sempatik olmayan sistemleri etkileyerek gösterdiği düşünülmüştür.²⁶ Ancak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) birçok ülkede efedrin içeren diyetel takviyeleri kardiyovasküler etkilerinden dolayı yasaklamıştır. Sıçanlarda kafein ve efedrinin kombinasyonunun kardiyak aktivite üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada da bu kombinasyona maruziyetin kardiyotoksositeye yol açtığı gösterilmiştir.²⁷ Sonuç olarak efedrin ve yeşil çayın birlikte tüketiminden kaçınılmalıdır.

TEOFİLİN

Kafein içeriğinden dolayı yeşil çay ve teofilin gibi metilksantinler birlikte kullanıldıklarında SSS'ye etkileri nedeniyle sinirlilik, iritabilite, tremor ve uykusuzluk gibi aşırı stimülasyon belirtileri ve kardiyak aritmiler ortaya çıkabilir. Bu belirtilerin kafein ve teofilinin eliminasyonlarındaki azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.* Teofilin metabolizmasında rol alan enzimlerin (CYP1A2, 3A4, 3A3, 2E1) inhibe edilmesi ya da indüklenmesi kandaki teofilin miktarını değiştirmektedir. Kafein de CYP1A2'yi indükleyen bir madde olduğundan teofilin ve kafein beraber alındığında teofilinin terapötik etkinliğinde azalma görülebilir.²⁸ Bu nedenle metilksantinler (teofilin, aminofilin, difilin) ile tedavi gören hastalarda günlük kafein tüketiminin sınırlandırılması önerilmektedir.* Ancak astım tedavisinde bronkodilatör olarak kullanılan teofilin ve zayıf bronkodilatör etkiye sahip kafeinin astım semptomlarını azaltmada yardımcı olabileceği de ileri sürülmüştür.²⁹

*Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, 2014.

FENİLPROPANOLAMİN

Fenilpropanolamin, yapısal olarak psödoefedrine benzeyen, nazal dekonjestan olarak kullanılan semptomimetik bir ilaçtır. Kafein de semptomimetik bir maddedir ve yeşil çayın kafein içerdiğinden dolayı fenilpropanolamin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.* Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, fenilpropanolamin kafeinle beraber alındığında kandaki farmakokinetiği değişmezken, beyindeki seviyesinin arttığı ve fenilpropanolamine bağlı yan etkilerin beyin fenilpropanolamin düzeyindeki bu artışa bağlı olabileceği bildirilmiştir.³⁰ FDA tarafından 6 Kasım 2000 tarihinde yayımlanan bildiride, fenilpropanolamin kullanımının beyin kanaması riski ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve fenilpropanolamin içeren ilaç müstahzarlarının pazarlanmasına son verilmesi istenmiştir.*

MİDAZOLAM

İn vitro çalışmalarda GTE'nin güçlü CYP inhibisyonu yaptığı gösterilmiş, in vivo olarak sıçanlarda GTE'nin CYP3A aktivitesi üzerine etkileri ve GTE'nin CYP3A4 ile aktive olan midazolamın farmakokinetiğine etkileri araştırılmıştır. Subkronik olarak uygulanan GTE'nin karaciğerde CYP3A aktivitesini indükleyerek midazolam metabolizmasını arttırdığı, ancak ince barsakta CYP3A aktivitesini inhibe ederek midazolam metabolizmasını azalttığı saptanmıştır.³¹

ANTİTROMBOTİKLER İLE ETKİLEŞİM

VARFARİN

Bitkisel ilaçların çeşitli hastalıklarda ve hatta bazı kan hastalıklarının tedavisinde kullanımı yanında, koagülasyon sırasında pıhtılaşma zamanını etkilediği de bildirilmiştir. Yeşil çayda bulunan ve antiplatelet aktivite gösteren kateşinlerin varfarinin antikoagülan etkisini azalttığı, polifenollerin de yüksek miktarda alındığında platelet agregasyonunu etkilediği gösterilmiştir.³² Kang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yeşil çay kateşinleri ve EGCG'nin antitrombotik aktivite gösterdiği, ancak bu etkinin koagülasyon parametrelerini değiştirmesinden dolayı antiplatelet aktiviteye bağlı olabileceği iddia edilmiştir.⁸ Yeşil çay ve yeşil çay içeren

ürünler K vitamini bakımından çok zengindir. K vitamininden zengin kaynakların tüketilmesi varfarinin etkinliğini azaltabilir veya ortadan kaldırabilir. Bu nedenle varfarin tedavisi gören hastaların günlük yeşil çay alımına dikkat etmeleri önerilmektedir.*

DİPİRİDAMOL

Dipiridamol, bir trombosit inhibitörüdür. Yeşil çayın da hayvanlarda antitrombosit etki yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle ortaya çıkabilecek kanama riski nedeniyle kronik dipiridamol tedavisi gören hastaların yeşil çay kullanmaması gerekir.* Ayrıca, kafein A2 reseptörlerine bağlanarak adenozinin vazodilatasyon etkisini ya da dipiridamol ile indüklenen vazodilatasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir.³³

HORMONLA ETKİLEŞİM

ÖSTROJEN

Östrojen, meme kanseri patogeneğinde önemli risk faktörlerindedir. Yeşil çay içeriğindeki polifenollerin östrojen metabolizmasından sorumlu enzimleri etkileyerek meme kanserine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. 119 luteal fazdaki menopoz öncesi ve 72 menopoz sonrası kadınla yapılan bir çalışmada, haftada bir ya da daha az, haftada bir-altı kez, haftada yediden fazla yeşil çay tüketimi sonrası östrojen ve östrojen metabolit düzeyleri araştırılmıştır. Yeşil çayı sık tüketen kadınlarda idrar östrojen ve estron konsantrasyonlarının haftada birden az yeşil çay içen kadınlara kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir. Yeşil çayın östrojen metabolizmasını etkileyerek meme kanseri riskini azaltabileceği ileri sürülmektedir.³⁴ Postmenopozal dönemdeki kadınlarda yapılan bir başka çalışmada, östrojen yerine koyma (replasman) tedavisi olarak estradiol kullanımının kafein metabolizmasında rol oynayan CYP1A2 enzimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda terapötik dozda estradiolün CYP1A2 enzim inhibisyonu yaparak kafein metabolizmasını engellediği saptanmıştır.³⁵ Yeşil çayın da yüksek kafein içerdiği unutulmamalıdır.

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR İLE ETKİLEŞİM

LİTYUM

Yeşil çay içeriğindeki kafein sayesinde idrar oluşumunu arttıran bir maddedir. Kafein bazı psikotrop

*Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, 2014.

ilaçlar ile etkileşime girmekte ve bu ilaçların böbrekten atılımını hızlandırmaktadır. Kafein, psikotropik bir ilaç olan lityum ile birlikte verildiğinde lityumun yaklaşık %95 oranında böbreklerden atıldığı saptanmıştır. Diyetle kafein alımı azaltıldığında ise kandaki lityum seviyesinin %24 arttığı bulunmuştur. Çalışmada düzenli kafein tüketen ve lityum tedavisi gören hastalarda, kafeinin ani bırakılmasının lityuma bağlı toksisite meydana getirebileceği öne sürülmüştür.³⁶

KLOZAPİN

D₂ reseptörü, serotonin, histamin reseptörlerinin ve α-adrenoseptörlerinin antagonisti antipsikotik bir ilaç olan klozapin, kilo almaya bağlı obeziteye ve buna bağlı kardiyovasküler, endokrin ve ortopedik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kilo vermek için yaygın olarak tüketilen yeşil çay ve antipsikotik ilaçlarla meydana gelen kilo alımına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, dört gün boyunca oral olarak GTE uygulanan sıçanlarda, klozapin absorpsiyon oranı ve hızının azaldığı saptanmıştır. Yeşil çayın klozapin biyoyararlanımına etkisinin daha detaylı araştırılmasının önemi vurgulanmıştır.³⁷ Klozapin ile aynı enzim sistemiyle (CYP1A2) metabolize olan kafeinin klozapin farmakokinetiği üzerine etkisi araştırılmış, klozapin tek başına ve kafein ile beraber 12 sağlıklı erkek gönüllüye uygulanmıştır. Günlük 400-1000 mg kafein alımının klozapin metabolizmasını inhibe ederek desmetil-klozapin oluşumunu azalttığı saptanmıştır.³⁸ Bazı yeşil çay ürünleri kafein içermektedir. Kafeine bağlı CYP1A2 enzimi inhibisyonu sonucu klozapinin klirensinin yaklaşık %14 oranında azaldığı bildirilmiştir. Sonuçta serum klozapin konsantrasyonu artar ve buna bağlı psikiyatrik yan etkiler görülebilir. Bu nedenle klozapin tedavisi gören hastalarda kafein tüketiminin en az düzeyde tutulması önerilmektedir.*

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLA ETKİLEŞİM

NADOLOL

Nadolol, anjina pektoris ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan selektif olmayan β-adrenoseptör antagonistidir. Nadololun in vitro çalışmalarda, P-gp (P-glikoprotein) organik anyon taşıyıcı polipep-

tit (OTAP) 1A2'nin substratı olduğu ve yeşil çay kateşinlerinin de P-gp ve OATP gibi ilaç taşıyıcı sistemlerinin aktivasyonunu etkilediği gösterilmiştir. GTE ve EGCG'nin nadololun farmakokinetiği üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, sıçanlarda GTE ve EGCG beraber ve EGCG tek başına verildiğinde nadololun plazma konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, EGCG'nin nadololun barsaklardan emilimini engellediği düşünülmektedir.³⁹

ANTİDİYABETİK İLAÇLAR İLE ETKİLEŞİM

Yeşil çay ile akarboz, asetoheksamit, glibenklamit, metformin, glibornurid, gliklazid, glikuidon, glibemprit, glipizit, klorpropamit, saksagliptin, nateglinid, pioglitazon, repaglinid, rivoglitazon, rosiglitazon, tolbutamit, troglitazon, vildagliptin gibi oral antidiyabetikler birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Yeşil çay kateşinleri serum glukoz konsantrasyonunu düşürdüğü için, antidiyabetik ilaç kullanan diyabetik hastalar olası hipoglisemi riski nedeniyle yakından izlenmelidirler.*

Yeşil çayın içerdiği polifenoller ve özellikle EGCG sayesinde kan glukoz seviyesini düşürerek gösterdiği antidiyabetik etkiyi, gastrointestinal kanalda glukozun absorpsiyonunu sağlayan α-amilaz ve α-glukozidaz enzimlerini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Birinci kuşak antidiyabetik olan akarboz ile yeşil çay kombinasyonunun α-amilaz ve α-glukozidaz enzimleri üzerine etkilerinin araştırıldığı in vitro çalışmada; GTE'ler, yeşil çay polifenoller veya EGCG'nin düşük konsantrasyonlarda akarboz ile beraber uygulandığında, α-amilaz ve α-glukozidaz enzimlerinin inhibisyonunu arttırdıkları dolayısıyla akarbozun antidiyabetik özelliği üzerine sinerjistik etki gösterdikleri saptanmıştır. Yüksek konsantrasyonda yeşil çay ve akarbozun beraber kullanımında ise α-amilaz ve α-glukozidaz enzimlerinin indüklendiği saptanmıştır. Sonuç olarak düşük dozda yeşil çay, akarbozun antidiyabetik özelliği üzerine sinerjistik etki gösterirken, yüksek konsantrasyonda, akarbozun antidiyabetik özelliği üzerine antagonist etki gösterdiği ortaya çıkmıştır.⁴⁰

SONUÇ

Yukarıda sunulan bilgiler ışığında, yeşil çay kateşinlerinin doğrudan ilaç etken maddelerine bağla-

*Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, 2014.

narak onların emilim, dağılım ve atılmalarını etkileyebileceği ya da ilaç metabolize eden enzimleri indükleyerek veya inhibe ederek ilaçların etki yerindeki miktarının artmasına veya azalmasına neden olarak ilaçlardan beklenen farmakolojik etkinin artarak toksisite gösterebileceği veya etkisiz

kalabileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır.⁴ Bu nedenle herhangi bir ilaç kullanırken, koruyucu veya tedaviye yardım edici amaçlarla yeşil çay veya başka bir bitkisel ürün alınmasının mutlaka alanın uzmanı bir sağlık görevlisi tarafından değerlendirilmesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Coimbra S, Castro E, Rocha-Pereira P, Rebelo I, Rocha S, Santos-Silva A. The effect of green tea in oxidative stress. *Clin Nutr* 2006;25(5):790-6.
- Sang S, Lambert JD, Ho CT, Yang CS. The chemistry and biotransformation of tea constituents. *Pharmacol Res* 2011;64(2):87-99.
- Hsu YW, Tsai CF, Chen WK, Huang CF, Yen CC. A subacute toxicity evaluation of green tea (*Camellia sinensis*) extract in mice. *Food Chem Toxicol* 2011;49(10):2624-30.
- Yang CS, Pan E. The effects of green tea polyphenols on drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(6):677-89.
- Yoshida Y, Kiso M, Goto T. Efficiency of the extraction of catechins from green tea. *Food Chem* 1999;67(4):429-33.
- Suganuma M, Okabe S, Kai Y, Sueoka N, Sueoka E, Fujiki H. Synergistic effects of (-)-epigallocatechin gallate with (-)-epicatechin, sulindac, or tamoxifen on cancer-preventive activity in the human lung cancer cell line PC-9. *Cancer Res* 1999;59(1):44-7.
- Zaveri NT. Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications. *Life Sci* 2006;78(18): 2073-80.
- Kang WS, Lim IH, Yuk DY, Chung KH, Park JB, Yoo HS, et al. Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate. *Thromb Res* 1999;96(3):229-37.
- Salminen WF, Yang X, Shi Q, Greenhaw J, Davis K, Ali AA. Green tea extract can potentiate acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2012;50(5):1439-46.
- Khan SA, Priyamvada S, Khan W, Khan S, Farooq N, Yusufi AN. Studies on the protective effect of green tea against cisplatin induced nephrotoxicity. *Pharmacol Res* 2009;60(5):382-91.
- Masuda M, Suzui M, Weinstein IB. Effects of epigallocatechin-3-gallate on growth, epidermal growth factor receptor signaling pathways, gene expression, and chemosensitivity in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2001; 7(12):4220-9.
- Suganuma M, Saha A, Fujiki H. New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs. *Cancer Sci* 2011;102(2):317-23.
- Milligan SA, Burke P, Coleman DT, Bigelow RL, Steffan JJ, Carroll JL, et al. The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of c-Met and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2009;15(15): 4885-94.
- Sartippour MR, Pietras R, Marquez-Garban DC, Chen HW, Heber D, Henning SM, et al. The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer. *Carcinogenesis* 2006;27(12):2424-33.
- Ge J, Tan BX, Chen Y, Yang L, Peng XC, Li HZ, et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(6):595-602.
- Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009;113(23): 5927-37.
- Yin J, Becker EM, Andersen ML, Skibsted LH. Green tea extract as food antioxidant. Synergism and antagonism with α -tocopherol in vegetable oils and their colloidal systems. *Food Chem* 2012;135(4):2195-202.
- Almajano MP, Delgado ME, Gordon MH. Albumin causes a synergistic increase in the antioxidant activity of green tea catechins in oil-in-water emulsions. *Food Chem* 2007; 102(4):1375-82.
- Majchrzak D, Mitter S, Elmadaf I. The effect of ascorbic acid on total antioxidant activity of black and green teas. *Food Chem* 2004; 88(3):447-51.
- Khan SA, Priyamvada S, Farooq N, Khan S, Khan MW, Yusufi AN. Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Pharmacol Res* 2009;59(4):254-62.
- Lee YS, Han CH, Kang SH, Lee SJ, Kim SW, Shin OR, et al. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Urol* 2005;12(4):383-9.
- Yoon BI, Ha US, Sohn DW, Lee SJ, Kim HW, Han CH, et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocatechin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *J Infect Chemother* 2011;17(2):189-94.
- Healy DP, Polk RE, Kanawati L, Rock DT, Mooney ML. Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(4):474-8.
- Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermander J. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(2):252-8.
- Bell DG, Jacobs I, Zamecnik J. Effects of caffeine, ephedrine and their combination on time to exhaustion during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 77(5):427-33.
- Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB, et al. Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):40-6.
- Nyska A, Murphy E, Foley JF, Collins BJ, Petranka J, Howden R, et al. Acute hemorrhagic myocardial necrosis and sudden death of rats exposed to a combination of ephedrine and caffeine. *Toxicol Sci* 2005;83(2):388-96.
- Charehsaz M, Gürbay A, Karakılıç ME, Şahin G. [Interactions of theophylline with drug, diet, some xenobiotics, and habits and their toxicological outcomes]. *J Clin Anal Med* 2012; 3(1):117-22.
- Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD001112. doi: 10.1002/14651858.CD001112.pub2.
- Kaddoumi A, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K. Pharmacokinetic interactions between phenylpropranolamine, caffeine and chlorpheniramine in rats. *Eur J Pharm Sci* 2004;22(2-3):209-16.
- Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004;19(4): 280-9.
- Cordier W, Steenkamp V. Herbal remedies affecting coagulation: a review. *Pharm Biol* 2012;50(4):443-52.
- Zheng XM, Williams RC. Serum caffeine levels after 24-hour abstinence: clinical implications on dipyridamole (201)TI myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Technol* 2002;30(3):123-7.
- Fuhrman BJ, Pfeiffer RM, Wu AH, Xu X, Keefer LK, Veenstra TD, et al. Green tea intake is associated with urinary estrogen profiles in Japanese-American women. *Nutr J* 2013 Feb 15;12:25. doi: 10.1186/1475-2891-12-25.
- Pollock BG, Wylie M, Stack JA, Sorisio DA, Thompson DS, Kirshner MA, et al. Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 1999;39(9):936-40.
- Mester R, Toren P, Mizrahi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol Psychiatry* 1995;37(5):348-50.
- Jang EH, Choi JY, Park CS, Lee SK, Kim CE, Park HJ, et al. Effects of green tea extract administration on the pharmacokinetics of clozapine in rats. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57(3):311-6.
- Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(1):59-63.
- Misaka S, Miyazaki N, Fukushima T, Yamada S, Kimura J. Effects of green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate on pharmacokinetics of nadolol in rats. *Phytomedicine* 2013;20(14):1247-50.
- Gao J, Xu P, Wang Y, Wang Y, Hochstetter D. Combined effects of green tea extracts, green tea polyphenols or epigallocatechin gallate with acarbose on inhibition against α -amylase and α -glucosidase in vitro. *Molecules* 2013;18(9):11614-23.