

Bölüm 47

VARFARİN KULLANAN HASTALARDA BESLENME

Kamuran KALKAN¹

GİRİŞ

1920'lerde Kuzey Amerika ve Kanada'daki sığırlar, kendiliğinden veya küçük yaralanmalardan kaynaklanan ölümcül kanama ile karakterize, olağandışı bir hastalığın salgını ile etkilenmiştir. Tatlı yoncadan yapılan küflü silaj (*Melilotus alba* ve *M. officinalis*) den kaynaklandığı LM Roderick tarafından bu silajın protrombinin aktivitesini azaltan hemorajik bir faktör içerdiğini gösterildi. Ancak, 1940 yılında Karl Link ve Wisconsin'deki öğrencisi Harold Campbell, tatlı yoncadaki anti-coagulanın 3,3'-metililenebis (4-hidroksi kumarin) olduğunu keşfetti. 1948'de Link'in öncülünde yapılan çalışmalar sonucunda ABD'de başlangıçta 1952'de bir kemirgen öldürücü olarak onaylanan ve daha sonra 1954'te insan kullanımı için kullanılan warfarinin sentezlenmesine yol açtı. Warfarin adı WARF'den (Wisconsin Mezunları Araştırma Vakfı) ve -arin'den kumarin'den türetilmiştir (1).

Warfarin yaklaşık 60 yıldır ve halen yaygın olarak antikoagülan etkinliğinden yararlanan bir ilaçtır. Warfarin kullanan hasta grubunda yaklaşık olarak inme riskinde % 64'lük bir düşüş ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde ise yaklaşık% 26'lük

azalma sağlamaktadır. Warfarinin antikoagülan etkisi ilaçlar ve besinlerle doğrudan değişebilmektedir. Öncelikle bu bölümde warfarinin etki mekanizması, farmokokinetik ve farmodinamik özellikleri anlatılıp ardından warfarinin etkinliğini arttıran veya azaltan besinler hakkında bilgi verilecektir.

VARFARİN ETKİ MEKANİZMASI

Warfarinin farmakolojik etkileri, K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) aktivitesini inhibe etme kabiliyetine dayanmaktadır (Şekil 1). Bu faktörlerin koagulatif aktivitelerini yerine getirebilmeleri için K vitamini bağımlı bir yolak olan vitamin karboksilaksiyona ihtiyaçları vardır. Karboksilaksiyonun gerçekleşmesi de K vitamini epoksit redüktazının normal çalışmasına bağlıdır. Bu enzimin warfarin tarafından inhibe edilmesi, K vitamini eksikliğine neden olur ve sonuç olarak, karşılık gelen antikoagülan etkileriyle fonksiyonel olarak bozulmuş, kısmen karboksilatlı ve dekarboksilatlı faktörlerin üretilmesine neden olur. Nihayetinde antikoagülan etkinlik sağlanmış olmaktadır (Şekil 2).

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, kalkankamuran@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(5):509-11. PubMed PMID: 17061959. Pubmed Central PMCID: PMC1885167. Epub 2006/10/26.
2. Seda Özkan, Sunu, http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/XPfxOaZNGb9f.pdf
3. Rishavy MA, Hallgren KW, Wilson L, et al. Warfarin alters vitamin K metabolism: a surprising mechanism of VKORC1 uncoupling necessitates an additional reductase. *Blood.* 2018 Jun 21;131(25):2826-35. PubMed PMID: 29592891. Pubmed Central PMCID: PMC6014353. Epub 2018/03/30.
4. Flora DR, Rettie AE, Brundage RC, et al. CYP2C9 Genotype-Dependent Warfarin Pharmacokinetics: Impact of CYP2C9 Genotype on R- and S-Warfarin and Their Oxidative Metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2017 Mar;57(3):382-93. PubMed PMID: 27539372. Epub 2016/08/20.
5. Rhona Maclean, Sunum, <https://slideplayer.com/slide/10197830/>
6. Viola F, Lip GY, Pignatelli P, et al. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(10):e2895. PubMed PMID: 26962786. Pubmed Central PMCID: PMC4998867. Epub 2016/03/11.
7. Rodriguez-Fragoso L, Martinez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, et al. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *J Food Sci.* 2011 May;76(4):R112-24. PubMed PMID: 22417366. Epub 2012/03/16.
8. Booth SL, Pennington JA, Sadowski JA. Food sources and dietary intakes of vitamin K-1 (phylloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. *J Am Diet Assoc.* 1996 Feb;96(2):149-54. PubMed PMID: 8557941. Epub 1996/02/01.
9. Roth JA, Bradley K, Thummel KE, et al. Alcohol misuse, genetics, and major bleeding among warfarin therapy patients in a community setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Jun;24(6):619-27. PubMed PMID: 25858232. Pubmed Central PMCID: PMC4478047. Epub 2015/04/11.
10. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Ortega-Alonso A, et al. Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 9;17(4):537. PubMed PMID: 27070596. Pubmed Central PMCID: PMC4848993. Epub 2016/04/14.
11. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol.* 2015 Jun;89(6):851-65. PubMed PMID: 25680499. Epub 2015/02/15.
12. Brewer CT, Chen T. Hepatotoxicity of Herbal Supplements Mediated by Modulation of Cytochrome P450. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 8;18(11). PubMed PMID: 29117101. Pubmed Central PMCID: PMC5713322. Epub 2017/11/09.
13. White J, Weinstein SA, De Haro L, et al. Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification. *Toxicol.* 2019 Jan;157:53-65. PubMed PMID: 30439442. Epub 2018/11/16.
14. Sallam KI, Abd-Elghany SM, Mohammed MA. Heavy Metal Residues in Some Fishes from Manzala Lake, Egypt, and Their Health-Risk Assessment. *J Food Sci.* 2019 Jul;84(7):1957-65. PubMed PMID: 31242536. Epub 2019/06/27.
15. Tauqueer Hussain Mallhi, Azmi Sarriff, Azreen Syazril Adnan, et al. Effect of Fruit/Vegetable-Drug Interactions on CYP450, OATP and p-Glycoprotein: A Systematic Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2015 Oct;14(10):1927-1935.