

## **GREYFURT SUYU ve İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ\***

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

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

Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Bursa

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

**Anahtar Kelimeler:** Greyfurt suyu, Etkileşim

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

**Key Words:** Grapefruit juice, Interaction

#### **GİRİŞ**

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

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

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

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

\* Türkiye 8. Gıda Kongresinde sunulmuştur.

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

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

### **Greyfurt Suyu Üretim Teknolojisi**

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

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

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

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

**Çizelge 1. Greyfurt Suyunun Kimyasal Bileşimi (Schobinger 1987)**

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

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

#### **Greyfurt Suyunun İlaçlarla Etkileşim Mekanizması**

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

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

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

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

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

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

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

bağlanarak enzimi inhibe etmekte ve biyoyarayışılığını bozmaktadır. "Naringin" greyfurt suyundaki temel biyoflavanoiddir. Naringin, potansiyel bir sitokrom P-450 inhibitörü değildir ancak, bağırsak bakterileri tarafından kısmen greyfurt suyu ile etkileşime giren "naringenin"e metabolize olur ki, bu madde güçlü bir sitokrom P-450 inhibitördür ve bazı araştırmacılarca greyfurt suyunun etkisinden sorumlu olan bileşen olarak düşünülmektedir. Ancak, greyfurt suyundaki henüz tanımlanamamış başka bileşenlerin de benzer etkiyi yapabileceği yönünde araştırmalar sürmektedir (Anonim 2004c).

Kimi tansiyon ilaçlarının, greyfurt suyu içen kişilerin kanlarında anomal derecede yüksek düzeylere ulaştığı, kolesterol düşürücü ilaçların kan düzeylerinin 2-16 kat arttığı, antihistaminik ilaçların greyfurt suyu ile birlikte kalbe zarar verdiği yapılan çalışmaların sonuçlarından birkaçıdır (Anonim 2004a).

Greyfurt suyu ve ilaç etkileşimlerinde en iyi tanımlanan ilaç bir antihistaminik olan "terfenadin"dir. Bir yıl boyunca alerjik rinitini günde iki kez terfenadin olarak tedavi eden 29 yaşındaki bir hasta, haftada 2-3 kez de greyfurt suyu içmektedir. Bir gün terfenadini aldıktan sonra üstüne iki bardak da greyfurt suyu içerek bahçeye çim biçmeye çıkar. Bu sırada rahatsızlanıp bayılır ve ardından ölü. Postmortem terfenadin ve metabolitinin plazma düzeyleri 35ng/ml ve 130ng/ml olarak bulunmuştur. Bu düzeyler, terfenadının aritmojenik düzeyleridir. Ayrıca, kişide kardiyomegalı (kalp büyümesi) ve hepatomegalı (karaciğer büyümesi) saptanmıştır. Bu olgu üzerine, greyfurt suyu- terfenadin etkileşmesi 12 sağlıklı denekte incelenmiş, 60 mg terfenadin verilen deneklere ilaçla birlikte ya da ilaç alımından iki saat sonra su ya da greyfurt suyu verilmiştir. Terfenadinle birlikte greyfurt suyu alan deneklerin EKG'lerinde QT aralığında bir uzama görülmüştür ki bu durum kalpte ritm düzensizliğine zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle, terfenadının greyfurt suyuyla birlikte alınmasının ölümcül kardiyak aritmiye neden olabileceği düşünülmüştür. Her ne kadar üstünde geniş araştırmalar yoksa da astemizol'un de aynı etkiyi gösterebileceği düşünülerek greyfurt suyuyla birlikte alınmadan kaçınılmalıdır. Avustralya'da terfenadin preparatlarının üzerinde greyfurt suyuyla birlikte alınmaması gerekligi dair uyarı bulunmaktadır (Aktay vd. 2003).

Son zamanlarda greyfurt suyunun beta-adrenerjik reseptörü- bloklama ajanı olan celiprolol' ün kandaki konsantrasyonunu düşürdüğü bulunmuştur. Portakal suyundan yola çıkılarak yapılan çalışmada, greyfurt suyunun celiprolol'ün biyoyarayışılığını düşürdüğü saptanmış, fakat bu interaksiyonun mekanizması tam olarak çözülememiştir. Portakal suyu-celiprolol interaksiyonunun büyülüğu ve portakal suyunun geniş kullanımı nedeniyle, bu interaksiyon bazı hastalarda muhtemel klinik öneme sahiptir, ancak genç hastalarda hemodinamik (kalp-damar etkileşimi ile ilgili bozukluklar) sonuçlar görülmemektedir (Lilja, Juntti, Neuvonen 2004).

1989'da Kanadalı bir grup araştırmacı, alkol-ilac etkileşimleriyle ilgili bir çalışmaları sırasında, alkol uygularken taşıyıcı sistem olarak kullandıkları greyfurt suyunun bazı kalsiyum kanal blokerleri ile etkileşliğini tesadüfen saptamışlardır. Raporlarında, greyfurt suyunun bu etkisinin spesifik olduğu ve portakal suyu ile benzer bir etkileşmenin olmadığı belirtilmiştir. Kanada'da terfenadin ve astemizol son zamanlara kadar OTC ilaçlardanmasına karşın, 1997'den itibaren ilaç etkileşimleri nedeniyle ayrı bir statüye alınmıştır (Aktay, Hancı ve Balseven 2003).

Greyfurt suyuyla etkileşimleri araştırılan ilaçların arasında benzodiazepinler de vardır. Benzodiazepinler de çoğunlukla sitokrom P-450 enzimiyle metabolize olmaktadır. Greyfurt suyuyla birlikte oral kullanımında, biyoyarayışılığının arttığı gösterilmiştir. Bu da farmakodinamik etkinin artmasına neden olmaktadır. Spesifik bir çalışma yapılmamasına karşın alprazolam'ın da sitokrom P-450 substrati olduğu bildirilmiştir. Bu da ilaçın etkisinin (sedasyon) artmasına neden olmaktadır. Triazolam ya da diazepam kullanan kişiler de, ilaçlarla birlikte greyfurt suyu almamaları konusunda uyarılmalıdır (Aktay vd. 2003).

Greyfurt suyu-ilac etkileşimlerinin en spesifik biçimi, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri ile görülmektedir. Greyfurt suyuyla birlikte alınan verapamilin serum düzeyinde artış gözlenmiştir. Bir klinik olguda,

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

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

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

Greyfurt suyu, bir sıtmacı ilaç olan halofantrine' nin biyoyarayınlılığını da artırmaktadır (Charbit, Becquemont, Lepère, Peytavin and Brentano 2002).

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

## **SONUÇ**

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

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

## **KAYNAKLAR**

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

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