

İlaç-Bitkisel İlaç Kullanımının Toksikolojik Sonuçları

Toxicologic Effects of the Use of Drug-Herbal Medicines: Review

Merve BACANLI,^a
Nurşen BAŞARAN,^a
A. Ahmet BAŞARAN^b

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
^bFarmakognozi AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Merve BACANLI
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mervebacanli@gmail.com

ÖZET Son yıllarda, bitkisel ilaçların daha güvenli oldukları düşüncesiyle hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde, genel sağlık durumunun korunmasında kullanımı artış göstermektedir. Ancak bitkisel ilaçların içeriğinde pek çok biyoaktif bileşen bulunması, etkinlikleri ve toksisiteleri ile ilgili yeterli çalışma yapılmamış olması, kontrollerinin yetersiz olması ve ürünlere kolayca erişilebilen bitkisel ilaçların güvenliklerini azaltmaktadır. Ayrıca bitkisel ilaçları sıklıkla kullanan kişilerin kronik hastalar olduğu göz önünde bulundurulduğunda, istenmeyen etkilerle karşılaşılabilir. Özellikle varfarin, digoksin gibi terapötik indeksi dar ilaçların ve pek çok ilacı metabolize eden enzimleri etkileyen *Hypericum perforatum* gibi bitkilerin birlikte kullanımları istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bu derleme kapsamında, yaygın kullanılan bitkisel ilaçlarla (*Allium sativum*, *Aloe vera*, *Cassia senna*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hypericum perforatum*, *Linum usitatissimum*, *Panax ginseng* ve *Valeriana officinalis*) ilaçlar arasındaki etkileşimler incelenmiştir. İstenmeyen ilaç-bitkisel ilaç etkileşmelerinin önüne geçmek amacıyla bu konuda bilgi sahibi olunması ve hastaların bitkisel ilaç kullanırken hekim ve eczacıya danışmaları önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Bitki-ilaç etkileşmeleri; zehirlilik; bitkisel tıp

ABSTRACT In recent years, because of the belief of herbal medicines are safe in treatment or prevention of diseases and protection of the overall health status, their usage has been increasing. However, as the contents of herbal medicines have many bioactive components, the lack of sufficient study on their efficacy and toxicity, inadequate controls and safety of herbal medicines and availability of products reduce the security of these products. In addition, chronic patients who also use herbal medicines take into account particularly, the adverse effects of these. Particularly, narrow therapeutic index drugs (warfarin, digoxin, etc.), and many plants which affect drug metabolizing enzymes (*Hypericum perforatum* e.g.) when they used together may lead to undesirable results. In this review, commonly used herbal medicinal products (*Allium sativum*, *Aloe vera*, *Cassia senna*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hypericum perforatum*, *Linum usitatissimum*, *Panax ginseng* and *Valeriana officinalis*) were investigated to see their interactions with drugs. In order to prevent unwanted medicine-herbal drug interactions, it is important to have more information about this area and patients using herbal medicines must consult with the physician and pharmacist.

Key Words: Herb-drug interactions; toxicity; herbal medicine

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2012;1(2):83-94

Bitkiler, insanlığın varoluşundan beri hastalıkları tedavi etmek ve/veya önlemek amacıyla kullanılmaktadır.¹ Günümüzde, 10 000'den fazla bitkiden tedavide yararlandığı belirtilmektedir.² Bitkisel ilaçların kullanımı, ilaçlara göre daha kolay ulaşılabilirliği, daha ucuz olması, kronik

hastalıkların tedavisinde bitkisel tedavinin daha başarılı olacağı düşüncesi, bitkisel ürünlerin daha az toksik ve daha güvenli olduğu inancı ve hastalıklarda kendi kendine tedavinin daha kolay olacağı düşüncesi nedeniyle giderek yaygınlaşmaktadır.^{1,3} Erişkin popülasyonda kadınlarda kullanımın erkeklerle göre daha yaygın olduğu gözlenmektedir.⁴

Sanal ortamda ve kontrole tabi olmayan yerlerdeki satışlardan dolayı bitkisel ilaçlara kolayca ulaşabilmekte ve bitkisel ürünlerin kullanım oranları tam olarak değerlendirilememektedir.⁴ Ülkemiz de dâhil olmak üzere birçok ülkede bitkisel ilaçların kontrolleri ve bu ilaçların farmakovijilans verileri yetersizdir.⁵ Bitkisel ekstrelere birçok etken madde içerir.^{4,6} Bu çeşitlilik ürün çeşitliliğini artırmakta ve birçok üründe etkili hangi maddenin farmakolojik yönden etkili olduğu bilinmemekte, bu durum da etkileşim olasılığını artırmaktadır.⁶

Eğer bir ilacın etkisi başka bir madde (bitkisel ilaç, gıda ve çevresel kimyasal maddeler) varlığında değişiyorsa etkileşmeden söz edilebilir.⁴ İlaça ve hastaya bağlı faktörler ilaçlarla bitkisel ilaçlar arasındaki etkileşmeyi etkiler. İlaça bağlı faktörler arasında ilacın dozu, kullanış yolu, farmakokinetik ve terapötik özellikleri sayılabilir. Hastanın yaş, genetik özellikleri, cinsiyeti ve patolojik durumu da bitkisel ilaç-ilaç etkileşmesini etkiler.^{7,8} Terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanan hastalarda bitkisel ürün-ilaç etkileşmesi görülme sıklığı daha fazladır.⁹ Altmış beş yaş ve üzeri geriatric grupta bitkisel ilaç kullanımının daha yaygın olduğu gözlenmektedir. Kronik hastalıkların varlığı ve çoklu ilaç uygulamaları da düşünüldüğünde bitkisel ilaç-ilaç etkileşmesine bu grupta sık rastlanabilir.⁴

■ BİTKİSEL İLAC-İLAC ETKİLEŞMELERİ

Bitkisel ilaç-ilaç etkileşmeleri hakkındaki bilgiler *in vitro* deneyler, hayvan deneyleri ve olgu raporlarına dayanmaktadır.^{8,10} Bitkisel ilaç-ilaç etkileşmelerinde birçok mekanizma rol oynar. Bu etkileşmeler, farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşmeler olarak iki tipte görülür.^{2,4} Farmakokinetik etkileşmeler, ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonunda değişikliklerle sonuçlanır.^{2,4,10} Bu etkileşmelerde başta sitokrom

P450, UDP-glukronil-transferaz (UGTs) olmak üzere çeşitli enzimlerin ve P-glikoprotein (P-gp) gibi taşıyıcı proteinlerin rol oynadığı düşünülmektedir.^{2,4,9,10} Farmakokinetik etkileşmeler, istenmeyen etkilerin nedeni olarak en çok karşılaşılan etkileşmelerdir.² Bitkisel ilaç, ilaç metabolizmasında rol oynayan bir enzimi inhibe ediyorsa enzimin metabolize ettiği ve metabolizma sonucu inaktif metabolitine dönüşen ilaçların metabolizasyonunu azaltacağından toksik etki oluşma potansiyelini artırabilir. Bitkisel ilaç bir enzimi indüklüyorsa bu enzimin metabolize ettiği ve metabolizma sonucu inaktif metabolitine dönüşen ilaçların metabolizasyonu artacağından ilaç etkisinde azalma görülebilir. Aynı şekilde eğer ilaç metabolizma sonucu aktif metabolitine dönüşüyorsa, bitkisel ilaç ilacın metabolizmasından sorumlu enzimi indüklüyorsa, artan etkin metabolit konsantrasyonu sonucu ilaç etkisinde veya toksik etkiye artma gözlenebilir.⁹

Bitkisel ilaç ve ilaç, aynı reseptör veya aynı bölgeyi etkiliyorsa farmakodinamik etkileşmeden söz edilebilir. Bu etkileşme sonucunda aditif veya antagonistik etki ortaya çıkar. Aditif etki sonucu ilaç etkisi artarken antagonistik etki sonucu ilaç etkisi azaltılır veya yok edilir.^{4,11}

İlaç metabolizmasının büyük bölümü karaciğerde sitokrom P450 enzimleriyle gerçekleştirilmesine rağmen bazı ilaçların metabolizmaları kan, böbrek, deri ve barsakta da olabilir.^{4,9,12,13} Yaklaşık 50 farklı sitokrom P450 enzimi tanımlanmıştır. Ancak bu enzimlerin küçük bir kısmı ilaç metabolizmasında rol oynamaktadır.⁹ Bitkisel ilaç-ilaç etkileşmeleri de genel olarak enzim inhibisyonu veya indüksiyonu sonucu oluşan farmakokinetik tip etkileşmelerdir.^{2,4,9,12,14}

■ İLAC-ALLIUM SATIVUM (SARIMSAK) İLACLARI ETKİLEŞMELERİ

Allium sativum, Orta ve Güney Asya'da yetişir ve tıbbi olarak taze veya kurutulmuş soğancığı ile yaygın olarak yararlanılmaktadır.¹⁵ Alliin, fruktan ve saponin aktif bileşiklerini taşıyan bir bitkidir.^{4,9,15}

Bitkinin içerdiği alliin, bileşiğinin antimikrobiyal, lipid düşürücü, antioksidan ve fibrinolitik

özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁸ *A. sativum* bitkisinin *in vitro* çalışmalarda immün sistemde kanser hücreleri, virüs ve bakterilerle savaşta doğal öldürücü hücrelerin sayısını arttırdığı iddia edilmiştir.¹⁵ Genel olarak ateroskleroz, hipertansiyon, soğuk algınlığı, grip, kronik bronşit gibi hastalıkların tedavisinde ve yüksek kolesterol değerlerine karşı halk arasında kullanılmaktadır.^{1,4,6,15,19}

Tedavi edici dozlarında kullanıldığında, baş ağrısı, miyalji, yorgunluk ve baş dönmesi gibi yan etkilerle karşılaşılmıştır. Deriyle en az 6-18 saat temas ettirilmesiyle bölgesel yanık ve nekroz oluşma riski vardır. *A. sativum* tedavisi sırasında abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma, diyare ve şişkinlik hissi gözlenebilmektedir.¹⁵

Antihipertansif ilaçlarla *A. sativum* birlikte kullanıldığında bitkinin antihipertansif etkiyi artırabileceği bildirilmiştir.⁴ *A. sativum* bitkisinin antikoagülan ilaçlar ve antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanımı bitkinin platelet agregasyonu ve fibrinogen üzerine etkileri göz önüne alındığında kanama riskini artırabilir.^{1,4,15} Genel olarak varfarinin *A. sativum* ile birlikte kullanımı sonucu antikoagülan etkide, kanama riskinde ve pıhtılaşma zamanında artış görülür.^{13,16,18,20,21} *A. sativum* antikoagülan etkiye sahip olduğundan pıhtılaşma mekanizmalarında aditif etkiye neden olur.^{1,6,13} Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lerle birlikte kullanımında aditif antikoagülan etki görülebilir. Klinik kanıtlar, antiretroviral tedavi gören hastalarda *A. sativum* kullanımının potansiyel farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşmelere yol açabileceğini göstermektedir.⁴

A. sativum aktif bileşiklerinden S-allilsistein, diallil sülfid ve diallil disülfidin gentamisinini bakterisidal etkisini artırdığı bildirilmiştir.⁴

Tavşanlarla 14 gün süreyle yapılan bir çalışmada, karışık *A. sativum* soğancıklarından hazırlanan *A. sativum* ekstresi oral yoldan 30 mg/kg dozda izoniazidle birlikte verildiğinde izoniazid eğri altında kalan alan (EAA) ve maksimum serum değerlerinde %55-65 oranında azalma görülmüştür. Bazı araştırmacılar izoniazidin absorpsiyonuyla ilgili intestinal mukozadaki enzimlerin *A. sativum*

ekstresi tarafından indüklendiğini iddia etse de bu iddialar kanıtlanmamıştır. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda da *A. sativum* bitkisinin izoniazid absorpsiyonuyla ilgili barsak mukozasındaki enzimleri indükleyerek izoniazid serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.⁴

İLAÇ-ALOE-VERA* (SARI SABIR) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Aloe vera, Sudan ve Arap Yarımadası'nda yetişir. Yapraklarının kuru lateksini içeren ürünleri vardır. *A. vera*, *A. barbadensis* ve *A. capensis* türlerinin ana bileşiği antron-10C-glikozitler, aloin A, aloin B, hidroksialoinler gibi antrasen türevleridir.⁴

Bitki, içeriğindeki 1,8-dihidroksiantrasen gibi antrasen türevleri nedeniyle laksatif etki gösterir. Bunun yanı sıra antibakteriyel/antiviral ve anti-neoplastik etkilere de sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Kesik ve güneş yanığı gibi yaralanmalarda, nemlendiriciler gibi birçok kozmetik üründe ve kabızlıkta kullanılır.^{4,15}

A. vera bitkisinin pürgeatif etkisine bağlı olarak gastrointestinal şikâyetler görülür. Kalp aritmileri, nefropatiler, ödem ve hızlı kemik bozulmalarının yanı sıra en önemli yan etki olan intestinal mukozada pigmentasyon (*Pseudomelanosis coli*) görülebilir. Oral ve topikal *Aloe* ürünlerinin uzun süreli kullanımında ekzema ve papüler dermatit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Ürünlerinin uzun süreli kullanımı özellikle K⁺ olmak üzere elektrolit kaybına yol açabilir.¹⁵ Bu nedenle bitki, kardiyak glikozitleri ve antiaritmik ilaçların aktiviteğini artırabilir. Bitkinin tiazid grubu diüretikler, kıvrım diüretikleri ve kortikosteroidler ile birlikte kullanımı K⁺ kaybı olasılığını artırır.^{3,15}

A. vera bitkisinin oral yoldan kullanılan bazı ilaçları kan glukoz düzeyini klinik açıdan önemli derecede düşürücü etki gösterebilir. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 42 gün süreyle, günde 2 defa, 1 çorba kaşığı *A. vera* jeli diyabetli hastaların

**Aloe vera* ürünlerinin satışı, Tarım Bakanlığı tarafından Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışmaların Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından incelenmesi sonucunda 2005 yılında yasaklanmıştır.

kan glukoz düzeylerini düşürmüştür. Diyabet hastaları antidiyabetik ilaçlarla *A. vera* ilaçlarını birlikte kullanırken dikkatli olmalıdır. Bitkiyle ilacın birlikte kullanımı söz konusu olduğunda kan glukoz düzeylerinin izlenmesi gerekmektedir.⁴

A. vera içeriğindeki flavonoit türevi antioksidanlar da vitaminlerin barsakta parçalanmasını önler ve polisakkaritler aracılığıyla vitaminlere bağlanarak vitaminlerin absorpsiyonunu geciktirir ve artırabilir. Bu nedenle C vitamini veya E vitamini desteğine gereksinim gösteren hastalarda *A. vera*-vitamin etkileşmesi istenilen bir etkileşme olarak düşünülebilir.^{4,22} Sağlıklı 10 denekle yapılan tek doz, randomize çalışmada, 60 mL *A. vera* jel ve yaprak ekstraktının 420 mg E vitamini EAA değerini artırdığı gözlenmiştir. İstatistiksel açıdan önemli olan, plazma tokoferol düzeyinin artışıdır.^{4,22}

■ İLAÇ-CASSIA SENNA (SİNAMEKİ) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Cassia senna, Avrupa dışındaki tropik ve subtropik bölgelerde yetişir. Birçok türü Kuzey, Orta ve Güney Amerika'dan köken alır. Yaprak, meyve ve çiçeklerinden tıbbi olarak yararlanılmaktadır.¹⁵

Bitki, ana bileşik olarak rein, dantron, senidin A ve B, sennozid A, B, C ve D gibi antrokinonları taşır.⁴

Cassia senna genel olarak kabızlık tedavisinde ve gastrointestinal ve kolorektal bölgedeki diagnostik testlerde barsak boşaltılması amacıyla kullanılır.^{4,15}

Bitkinin sahip olduğu boşaltıcı etki nedeniyle yüksek dozda kullanımı sonucu gastrointestinal şikâyetler gözlenebilir. Uzun süreli kullanımında yaygın olarak kardiyak aritmi, nefropati, ödem ve hızlı kemik bozulmalarıyla karşılaşılabilir. Elektrolit bozukluğu, çomak parmaklılık, mide-barsak kanseri, melanozis coli ve doku hasarı *C. senna* kullanımını sonucu bildirilen diğer yan etkilerdir.¹⁵

C. senna ile dijital glikozitleri, antiaritmikler, östrojen, indometasin ve nifedipin gibi ilaçlar arasında etkileşme görülebilir.¹⁵ Bitkinin K⁺ düzeyini düşüren kortikosteroidler ve K⁺ atıcı diüretikler gibi ilaçlar veya digoksin gibi K⁺ düzeyi düşüğünde

tehlikeli olabilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında görülen etkileşmeler önemlidir.⁴

C. senna gibi laksatiflerin uzun süreli kullanımını sonucunda kronik diyare görülür, bu durum fazla miktarda su ve K⁺ kaybına neden olabilir. Sistemik kortikosteroidlerin mineralokortikoid etkileri su tutulumu ve K⁺ kaybına yol açabilmektedir. *C. senna* ile sistemik kortikosteroidlerin birlikte kullanımının sonucu bilinmemektedir, ancak teorik olarak hipokalemi riskinin artabileceği düşünülmelidir.^{3,4}

Digoksin P-gp substratıdır; rein ve dantronun küçük molekül ağırlığının apikal membran akıcılığını değiştirip P-gp aktivitesiyle etkileştiği düşünülmektedir. *C. senna* bitkisinde bulunan antrakinonlar ve *C. senna* infüzyonunun digoksin absorpsiyonuna etkisi insan hücre kültüründe incelenmiştir. *C. senna* içeriğindeki rein ve dantron, digoksinin absorpsiyonunu azaltmış, ancak diğer antrakinonlar ve *C. senna* yaprak infüzyonunun hiçbir etkisi görülmemiştir.⁴

■ İLAÇ-ECHINACEA PURPUREA (EKİNEZYA) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Orta veya Doğu Amerika'da yetişir.¹⁵ Türlerine bağlı olarak kök, yaprak veya tüm bitkiden tıbbi olarak yararlanır.^{4,15,23} *Echinacea purpurea*, *E. pallida* ve *E. angustifolia* en fazla kullanılan türleridir.^{4,15,24} *Echinacea* türlerinin ana içeriği suda çözünür polisakkaritler, uçucu yağ, flavonoitler, alkaloidler ve polienlerdir.^{4,15}

Genel olarak immünostimülan (immünomodülatör) etkileri nedeniyle soğuk algınlığı, grip ve solunum yolu enfeksiyonlarından korunma ve tedavisinde, özellikle akne ve çıban gibi cilt hastalıkları ve iyi huylu septisemiye karşı kullanılmaktadır.^{4,15}

Echinacea içeren ürünlerin kullanımından sonra kaşıntı, yüzde bölgesel şişme, nefes almada zorluk, baş dönmesi ve kan basıncında düşüş görülebilir. Ürünlerinin parenteral kullanımında doza bağlı olarak kısa süreli ateş reaksiyonları, bulantı ve kusmayla karşılaşılabilir.¹⁵

Echinacea bitkisindeki bileşikler hepatotoksik özellik taşıdığından asetaminofenle *Echinacea* bit-

kininin birlikte kullanımı hepatotoksisiteyi artırabilir.^{3,5} Antifungal etkisi bulunan ketokonazolün *Echinacea purpurea* ile birlikte kullanımı sonucu ilaç etkisinde inhibisyon ve hepatotoksisite riskinde artış görülebilir.^{3,12}

Echinacea bitkisi CYP1A2 enziminin inhibitörüdür. Bu inhibisyon nedeniyle kafein ile birlikte kullanıldığında kafein düzeyi artışı ve atılımının azalması görülebilir.^{1,4,6,10} Kafeinle beraber *Echinacea* kullanan hastalarda kafeinin yan etkileri olan baş ağrısı, titreme ve uyuşuklukta artış görülmüştür.⁴

Echinacea bitkisinin karaciğer ve barsakta CYP3A enzime de etkileri bulunmaktadır. Midazolam CYP3A4 enzimiyle metabolize edilen bir ilaçtır. Bu nedenle *Echinacea* ile birlikte kullanılan oral ve intravenöz (iv) midazolam arasında etkileşme görülebilir.^{6,16,25,26} Midazolamın oral biyoyararlanımı artabilir. Midazolamın iv kullanılması ile *Echinacea* etkileşmesi ise daha ılımlıdır.⁴

Klinikte yapılan bazı çalışmalarda *E. purpurea* kökünün dekstrametorfan ve tolbutamidin yarı ömürlerini arttırdığı gösterilmiştir.^{1,4,6}

Ayrıca *Echinacea*, immünostimülan etkisi nedeniyle immünosupresan etkili ilaçlarla etkileşebilir, siklosporin gibi immünosupresan ilaçların etkisini antagonize edebilir.^{4,7,13,15} Bu nedenle kemoterapi gören hastaların bu açıdan dikkatli olmaları gerekmektedir.¹⁵

İLAÇ-GINKGO BILOBA (JAPON ERİĞİ) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Ginkgo biloba bitkisinin ana vatanı Çin, Japonya ve Kore'dir. Ayrıca Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde rastlanmaktadır. Tıbbi olarak taze veya kurutulmuş yaprakları ve etli dış kısmından ayrılan tohumlarından yararlanılır.¹⁵ Bitkinin ana bileşenleri; flavonoidler, proantosiyeninler, trilaktonik diterpenler (ginkgolid A, B ve C) ve seskiterpen bilabolidlerdir.^{4,15}

G. biloba genel olarak beyin fonksiyon bozukluklarında semptomatik rahatlamayı sağlamak amacıyla baş dönmesi ve kulak çınlamasına karşı, bunama ve hafıza kaybında karşılaşılan kognitif bo-

zuklukları düzeltmek ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek amacıyla kullanılır.^{4,6,15,27} Ginkgolidlerin antiplatelet ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle serebrovasküler ve periferel düzensizliklerde ve astımda kullanımları bulunmaktadır.⁴

Bitkinin belirlenen yan etkileri arasında hafif gastrointestinal şikâyetler bulunmaktadır. Ürünlerin parenteral kullanımını takiben nadir olarak kan basıncı problemleri, allerjik reaksiyonlar ve flebitle karşılaşılabilir.¹⁵ Kronik *G. biloba* kullanımına bağlı olarak spontan bilateral subdural hematomlar, subaraknoid kanama ve kanama zamanında artış gözlenebilir.^{15,24}

Yapılan pek çok hayvan ve olgu sunumlu çalışmalarda *G. biloba* bitkisinin pek çok ilaçla etkileştiği bildirilmiştir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, sıçanlara 20 gün süreyle günlük 100 mg/kg EGb 761 (standardize *Ginkgo biloba* ekstresi) ve ilk 14 gün boyunca günlük 600 mg/kg amikasin verilmiştir. Amikasinle indüklenen ototoksisite erken meydana gelmiş ve tek başına görülen ototoksisiteye göre daha yüksek düzeyde görülmüştür.^{4,8}

Ginkgo tohumları gama-aminobütirik asit (GABA) düzeylerini düşürerek epilepsi nöbeti artışına neden olan glutamat dekarboksilazı dolaysız inhibe eden nörotoksin 4-O-metokspiridoksin (ginkgotoksin) içerir.^{4,8,28} *Ginkgo* bitkisinin anti-epileptikleri metabolize eden CYP2C19 enzimini indüklemesi sonucunda bütün anti-epileptiklerde terapötik kan düzeyi düşebilir ve ölümcül nöbet görülebilir.^{1,4,28} *Ginkgo*, CYP2B alt ailesindeki enzimleri de indükleyebilir, bu durum fenobarbital metabolizmasını artırabilir. Fenobarbital CYP2B6 substratı olduğundan *Ginkgo* bitkisiyle birlikte kullanımı sonucunda düzeyleri düşebilir.⁴

G. biloba bitkisinin platelet aktivasyon faktörü (PAF) üzerindeki güçlü inhibitör etkisiyle ilişkili olarak antikoagülanlar ve aspirin gibi antitrombotik ajanlarla birlikte kullanımıyla ani kanamalar görülebilir.^{1,4,8,15,16} *Ginkgo biloba* bitkisinin, pıhtılaşma mekanizmasına aditif etkileri nedeniyle ibuprofenle birlikte kullanılması ölümcül intraserebral kanamaya yol açar.^{1,6} Aspirinle *Ginkgo biloba* ilaçlarının birlikte kullanımı sırasında spontan

kanama görülürse etkileşmeden şüphelenilmelidir.^{14,21,29} Periferik arter hastalığı olan 55 kişiyle randomize, çift-kör yapılan çalışmada, 300 mg *Ginkgo* ile 325 mg aspirin birlikte kullanılmıştır. Kombine tedavi gören 5 hastada burun kanaması veya küçük kanamalar görülürken, sadece aspirin kullanan 4 hastada küçük kanamalar görülmüştür.⁴

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda ise EGb 761 verildikten sonra varfarinin EAA değerinin %23,4 oranında düştüğü, protrombin zamanının (PT) azaldığı belirtilmiştir.⁴ Varfarinle *Ginkgo* arasındaki etkileşmenin koagülasyon mekanizmasında aditif etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{13,14} Bitki ilaçlarıyla varfarinin birlikte kullanımı sonucunda spontan kanamalar görülebilir.^{21,30}

GABA reseptörleri üzerine etkisi nedeniyle *Ginkgo* dolaylı olarak diazepamla etkileşebilir.⁴

Seksen yaşında Alzheimer hastası kadın, günde 2 defa 20 mg trazodonla *Ginkgo* kullanmaya başladıktan birkaç gün sonra koma geçirmiştir.^{1,4-6,8,13,29} *Ginkgo*, CYP3A4 enzimi aracılığıyla trazodonun 1-(m-klorofenil) piperazin aktif metabolitine dönüşümünü artırır. Metabolitin artan miktarlarının GABA salınımı değiştirmesi sonucu bu etkinin görüldüğü düşünülmektedir.⁴

Bitki ilaçlarının fenelzin ile birlikte kullanımı sonucunda ilaç etkisinde artış görülebilir, tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanımı sonucunda da kan basıncında artış görülebilir.^{1,5,6,12,13,31}

Haloperidolün *Ginkgo* ilaçlarıyla birlikte kullanımı sonucu artmış etki ve azalmış ekstrapiramidal yan etkilerle karşılaşılır. Bu etkileşmenin mekanizmasının hipodopaminerjik aktiviteyle üretilen radikallerin *Ginkgo* tarafından temizlenmesi olduğu düşünülmektedir.¹⁴

Ginkgo biloba-risperidon etkileşmesinin mekanizması bilinmemekle birlikte risperidonun tek başına sahip olduğu α -adrenerjik özellikleri nedeniyle priapizme yol açıp *Ginkgo* bitkisinin vasküler etkileriyle aditif etkileşebileceği düşünülmektedir.⁴

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, %0,5'lik *Ginkgo* ekstresi, 30 mg/kg dozda oral nikardipin ve 30 μ g/kg dozda iv nikardipinin hipotansif etkilerini arttırmıştır.⁴ Sonraki bir çalışmada, sıçanlara gün-

lük %0,5'lik *Ginkgo* ekstresi verildiğinde 30 mg/kg dozda kullanılan oral nikardipinin C_{max} ve EAA değerlerinde yaklaşık %65 oranında artışla karşılaşılmıştır.⁴

Ginkgo ile kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin arasındaki etkileşme, klinik açıdan önem arz etmektedir.⁴ Nifedipin CYP3A4 enzimi tarafından metabolizasyona uğramaktadır. *G. biloba* bitkisinin CYP3A4 enzimini inhibe etmesi nifedipin düzeylerindeki artışın nedeni olabilir. Nifedipin iv kullanımı ile farmakokinetiği üzerine bitkinin ilaçlarının etkisinin bulunmaması bitkinin nifedipinin ilk geçiş metabolizmasını azalttığını düşündürmektedir.^{4,14} *G. biloba* ilaçlarının nifedipine etkisinin incelendiği çalışmalarda, bitkiyle birlikte kullanılan nifedipinin EAA ve C_{max} değerlerinde artış gözlenmiştir.⁴

Ginkgo ilaçlarının propranolol düzeylerinde azalmaya, siklosporin etkisinde artışa, teofilin düzeylerinde ve etkisinde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁴

Proton pompası inhibitörleri CYP2C19 enzimi ile metabolize edilmektedir. *G. biloba* ilaçlarının CYP2C19 enzimini indükleyerek omeprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin metabolizmasını (hidroksilasyonunu) artırdığını iddia eden çalışmalar bulunmaktadır.^{1,4,14}

Bitki ilaçlarının CYP2C9 enzimi üzerine olası etkisinden dolayı bu enzimle metabolize edilen bir antidiyabetik ilaç olan tolbutamidin kan glukozunu düşürücü etkisinde azalma gözlenmiştir.^{1,6}

Ginkgo biloba ilaçlarının levodopayla birlikte kullanımı Parkinson hastalarında "off" periyotlarını artırabilir.⁵

■ İLAÇ-GLYCYRRHIZA GLABRA (MEYAN) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Glycyrrhiza glabra, doğal olarak Orta ve Güneybatı Asya, Akdeniz Bölgesi, Güney Rusya ve İran'da yetişir.²⁰ Soyulmamış kuru kökleri, soyulmuş kökleri ve rizomlarından tıbbi olarak yararlanılır.¹⁵ Bitki esas olarak triterpen saponinler (ana içeriği glisiretik asit, tuzları glisirizin adını alır), flavonoidler, hidrosikumarinler ve steroidleri taşır.^{4,15}

Kökleri balgam söktürücü, antispazmodik ve antiinflamatuvar olarak, peptik ve duodenal ülser tedavisinde kullanılırken *G. glabra* ekstresi halk arasında ülserin yanı sıra karaciğerin iltihaplı hastalıklarında da kullanılır.^{4,10,15,32}

G. glabra kökü su tutulumu ve K⁺ atılımına neden olabilir. İlaçlarının uzun süreli kullanımı kronik diyareye veya su ve K⁺ kaybını artırarak K⁺ eksikliğine neden olabilir.⁴ *G. glabra* ilaçlarının K⁺ kaybettirici etkisi kıvrım ve tiazid grubu diüretiklerle aditif etkileşir.^{4,13}

G. glabra ilaçlarının uzun süreli kullanımıyla hipokalemi, hiponatremi, ödem, hipertansiyon ve kardiyak rahatsızlıklarla karşılaşılabilir. *G. glabra* kullanımıyla psödoaldosteronizm görülebileceği bildirilmiştir. Ekstrelerinin hipermineralokortikoid etkileri arasında hipertansiyon ve hipokalemik metabolik alkaloz (letarji, parestezi, kas krampları, baş ağrısı) sayılabilir.¹⁵

Bitki ilaçlarının uzun süre kullanımıyla görülen hipokalemi, digoksin toksisitesini potansiyelize edebilir.^{1,4,32}

Kortikosteroidlerle bitki ilaçlarının birlikte kullanımı sonucunda kortizolün yarı ömrü uzayabilir ve etkileri potansiyalize edilebilir.¹⁵

Yapılan bir paralel grup çalışmasında, 7 gün süreyle 6 hastaya 225 mg glisirizin; 6 hastaya da aynı doz glisirizinle birlikte 1,5 mg dozda deksametazon verilmiştir. Glisirizinin mineralokortikoid etkileri deksametazon tarafından önemli derecede düşürülürken, kortizolün plazma konsantrasyonları ve üriner atılımlar %70'in üzerinde bir oranda azaltılmıştır. Dekametazon endojen kortizol salınımını suprese ederek glisirizinin mineralokortikoid etkilerini azaltır.⁴

In vitro şartlarda glisirizinin aglikonu olan glisiretinik asitin, prednizolonun 20-dehidroprednizolona dönüşümünü azaltan 20-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe ettiği görülmüştür. Birçok deneysel çalışmada da glisirizin ve glisiretinik asitin kortizolü inaktif steroid kortizona dönüştüren 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek hipertansiyona neden olan, Na⁺ ve su retansiyonu ve hipokalemiyi içeren mineralo-

kortikoid etkilere neden olduğu bulunmuştur. Bu etki, kan basıncını düşürücü ilaçların etkisini ters yöne çevirir.⁴ 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin glisiretinik asit tarafından inhibisyonu hidrokortizon ve prednizolon klerensini geciktirerek etkilerini artırabilir.^{3,4}

Sıçanlarla yapılan çalışmalarda, *G. glabra* ekstresinin sitokrom P450 alt ailesinden CYP3A ve CYP2C9 enzimlerinin ekspresyonunu artıran pregnan X reseptör (PXR) aktivasyonu varfarin metabolizmasını artırdığı belirtilmiştir.⁴

Glycyrrhiza glabra, antihipertansiflerin etkisini azaltabilir. Hipertansiyonu tedavi edilerek kontrol altına alınan 11 hastada 4 hafta süreyle kullanılan 100 g *G. glabra* (günlük 150 mg glisiretinik asite eşdeğer) kan basıncını 15,3/9,3 mmHg'ye yükseltmiştir.⁴ Sağlıklı deneklerle yapılan başka bir çalışmada, 2-4 hafta süreyle günlük 50-200 mg dozda kullanılan *G. glabra* sistolik kan basıncını 13,1 mmHg'den 14,4 mmHg'ye yükseltmiştir.⁴

G. glabra ilaçlarının aspirin ve ibuprofen gibi NSAİİ'lerle birlikte kullanımının gastrik mukozayı koruyarak gastrik irritasyonu azalttığı iddia edilmiştir. Bitki ekstresindeki flavonoidlerin (DGL) gastrointestinal irritasyonu azalttığı ve ülseri iyileştirmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir.^{3,8}

İLAÇ-HYPERICUM PERFORATUM (SARI KANTARON) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Hypericum perforatum, tüm Avrupa, Doğu Asya ve Kuzey Afrika'dan köken alır. Tıbbi olarak taze gonca ve çiçeklerinin yanı sıra çiçeklenme zamanında toplanıp kurutulan kuru çiçeklerinden de yararlanılır.¹⁵

Bitki, başlıca antrasen türevleri, flavonoidler, ksantonlar, açılfulanoglukinoller, uçucu yağ ve kafeik asit türevlerini (klorojenik asit) taşır.^{4,15}

Hypericum perforatum, dahilen orta dereceli psikiyatrik ve depresif bozukluklarda, anksiyete ve sinirsel kargaşalarda ve ayrıca yağlı preparatları astrenjan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle haricen akut ve kronik yaralanmaların tedavisinde ve tedavi sonrası bakımda ve birinci derecede yanık-

larda kullanılır.^{4,15} Premenstrüel sendrom tedavisinde kullanılışının yanı sıra hepatit C ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV)'ne karşı antiviral ajan olarak da kullanımı bulunmaktadır.^{4,9}

Bitki içerdiği tanen nedeniyle şişkinlik veya konstipasyon gibi sindirim bozukluklarına neden olabilir. Farklı kimyasal maddelere fotohassasiyet hikâyesi olan, hastaların doğrudan güneş ışığına maruz kalmaması önemlidir.¹⁵

H. perforatum ilaçlarının farklı sitokrom P450 izoenzimlerini etkilediği bilindiğinden bitkinin birçok ilaçla etkileşebileceği düşünülmektedir. Bitki ilaçlarının uzun süreli kullanımıyla birlikte bu enzimler üzerine inhibisyon veya indüksiyon etkisi görülebilir.⁴

Naftodiantron, hiperisin, flavonoller ve ksantonların monoamin oksidaz (MAO) ve/veya katekol-O-metil transferazı (KOMT) inhibe ettiği gösterilmiştir. Hiperforinin monoaminler üzerine sinerjistik etkileri olasıdır.³³ *H. perforatum*, 5-hidroksitriptamin (serotonin) geri alımını inhibe eder ve serotonerjik özellik gösteren ilaçlarla birlikte kullanımı serotonin sendromu adı verilen etkileşimle sonuçlanır.^{1,4} *H. perforatum* ilaçları ile monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanımı artmış etki ve toksisiteye neden olabilir. Bitki ilaçlarının beta-sempatomimetik aminlerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.¹⁵

Kanada Sağlık Otoritesi'nin İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Bilgi Bankası'nda 1998-2003 yılları arasında yapılan taramada *H. perforatum* ile sertralinin beraber kullanımı sonucu görülen serotonin sendromu ile ilgili pek çok olgu bulunmaktadır. Sertralin kullanmakta olan 4 yaşlı hasta günde 2 veya 3 defa 300 mg *H. perforatum* kullanmaya başladıktan sonra 2 veya 4 gün içerisinde serotonin sendromu semptomları göstermişlerdir.^{4,6} Yirmi sekiz yaşında erkek hasta depresyon tedavisi için günlük 50 mg dozda sertralin kullandığı sırada tıbbi öneri almadan *H. perforatum* kullandığında mani gelişmiştir.^{4,6}

H. perforatum ekstreleri; teofilin, siklosporin, digoksin, oral kontraseptifler ve antikoagülan ilaçların kan seviyelerinde düşüşe neden olabilir. HIV

enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan indinavir ile birlikte kullanımını indinavir seviyelerinde azalmaya neden olabilir.²⁰

Tetrasiklin, sulfonamid, tiazid, kinolonlar, piroksikam gibi ışığa duyarlı ilaçlar ile *H. perforatum* ilaçlarının birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.¹⁵

H. perforatum ile 5-aminolevulinik asit arasında sinerjistik fotohassasiyet reaksiyonu olduğu bildirilmiştir. Hücre kültürleri ile yapılan *in vitro* çalışmada *H. perforatum* ekstresi ve 5-aminolevulinik asit kombinasyonunun ışıkla indüklenen toksisiteyi %15'ten fazla oranda artırdığı bulunmuştur.⁴

Bitkinin içerdiği tannik asitler demir absorpsiyonunu inhibe edebilir.¹⁵

Gliklazid CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edilir. Araştırmacılar, *H. perforatum* ilaçlarının bu enzim üzerinde indükleyici etkisinin bulunduğunu buna bağlı olarak da gliklazid metabolizmasını artırarak gliklazid düzeylerinde düşüşe neden olduğunu belirtmektedir.⁴

H. perforatum ile karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve valproat gibi antiepileptiklerin birlikte kullanımında görülen etkileşimin klinik öneminin az olduğu belirtilse de bitki ile bu ilaçların birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.⁴

H. perforatum bitkisinin taşıdığı bileşiklerden olan hiperforin, CYP3A4 enzimini indükleyen ana bileşiktir. Alprazolam, midazolam, triazolam ve kuazepam CYP3A4 enzimi tarafından metabolizasyona uğrar. Bitkinin bu enzimi indüklemesi sonucu oral midazolam, alprazolam ve kuazepam metabolizması artar, dolayısıyla benzodiazepinlerin biyoyararlanımları azalabilir.^{4,6,34} *H. perforatum* ile benzodiazepinlerin birlikte kullanımı sonucunda sedatif etkiye potansiyalizasyonla karşılaşılabılır. Bu etkileşimin nedeninin santral sinir sisteminde GABA geri alımının inhibisyonu olduğu düşünülmektedir.³ Lorazepam, oksazepam ve temazepam gibi benzodiazepinler glukuronidasyona uğrar, bu ilaçlar *H. perforatum* tarafından etkilenmediğinden diğer benzodiazepinlere alternatif olarak düşünülebilir.⁴

Barsakta *H. perforatum* ilaçlarının CYP3A4 enzimi aracılığıyla nifedipin ve verapamil metabo-

lizasyonunu artırarak biyoyararlanımlarını azalttığı görülmektedir.⁴ Nifedipinle bitki ilaçlarının birlikte kullanımıyla farmakolojik etkide azalmayla karşılaşmıştır.³³

Barsakta *H. perforatum* ve özellikle hiperforin, P-gp protein aktivitesini artırarak digoksin absorpsiyonunu azaltabilir, ilaç etkisinde azalmayla karşılaşılabilir.^{4,13,34}

H. perforatum tarafından indüklenen CYP3A4 enzimi atorvastatin ve simvastatin metabolizasyonunda rol oynamaktadır; bitkinin neden olduğu enzim indüksiyonu sonucunda bu ilaçların düzeyleri azalabilir.^{4,13,33-35} Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan simvastatin *H. perforatum* ile birlikte kullanıldığında, toplam kolesterol düzeylerinde artış gözlenmiştir. Araştırmacılar, artmış LDL-kolesterol düzeylerinin simvastatinin yarılanmış etkisinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.⁴ Aynı araştırmacılar tarafından yapılan benzer bir çalışmada, uzun süredir atorvastatin kullanan hiperkolesterolemili hastalar, *H. perforatum* kullandığında toplam kolesterol düzeyleri artış göstermiştir.⁴

H. perforatum ilaçlarının CYP3A4 enzimini indükleyerek kontraseptif steroidlerin metabolizmasını hızlandırdığı düşünülmektedir. Bu indüksiyona bağlı olarak kontraseptiflerin serum düzeyleri ve etkileri azalır. Bu da ani kanamalara ve bazı vakalarda kontrasepsiyon yetersizliklerine yol açar. İsviçre Tıbbi Ürünler Ajansı'nın İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Bilgi Bankası'nda *H. perforatum* kullanımına bağlı olarak kombine oral kontraseptif yetersizliği nedeniyle 2 gebelik vakası bulunmaktadır. Bu vakalardan biri oral kontrasepsiyon amacıyla etinilestradiol ve noretisteron kullanırken diğeri etinilestradiol ve levonorgestrel kullanmaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada etinilestradiol ve onun metaboliti desogestrel'in plazma düzeylerinin *H. perforatum* tarafından önemli derecede etkilenmediği gözlenmiştir. Hiçbir denekte ani kanama veya lekelenme ve kontraseptif etkinliğini değiştiren plazma hormon düzeyiyle karşılaşmamıştır.^{4,36}

ABD ve İngiltere'deki proteaz inhibitörü (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir,

lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakunavir, tipranavir) üreticileri proteaz inhibitörlerinin *H. perforatum* ile birlikte kullanımını kontrendike saymaktadır.⁴

Antikoagülan etkide azalmayı işaret eden Quick-Wert testine göre *H. perforatum* ilaçları ile fenprokumonun birlikte kullanılmasıyla bitkinin yaptığı hepatik enzim indüksiyonuna bağlı olarak fenprokumon plazma düzeylerinde azalmayla karşılaşılabilir. Fenprokumon, terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır, klinik etkisinde kayıp olasıdır.¹³

Bir çalışmada, *H. perforatum* tabletinin varfarin R- ve S-varfarin EAA değerlerinde oranında azalmaya neden olduğu iddia edilmiştir.^{29,33} İsviçre Tıbbi Ürünler Ajansı, 1998-1999 yılları arasında varfarinle stabilize edilmiş hastalara *H. perforatum* verildiğinde hastaların Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) değerlerinde düşüş görüldüğüne dair 7 vaka raporu almıştır. Hastaların INR değerleri terapötik değer olan 2-4'ten 1,5'e düşmüştür. Bitki ilaçları ile varfarin arasındaki bu etkileşmenin R- ve S-varfarinin her ikisini de etkileyen CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerinin *H. perforatum* tarafından indüklenmesinin sonucu olduğu düşünülmektedir.⁴ Varfarin ile *H. perforatum* arasındaki etkileşmenin diğer bir mekanizması olarak varfarinin intestinal absorpsiyonunun inhibisyonu düşünülebilir.³³

İLAÇ-LINUM USITATISSIMUM (KETEN) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Linum usitatissimum, sıcak ve tropikal bölgelerde yetişir. Gövde iplikleri, tohumlardan elde edilen yağ, kuru, olgun tohumları, taze çiçeklenen bitki ve tohum kabuklarından yararlanır.¹⁵ Musilaj, siyanogenetik glikozitler, protein, lignanlar ve feniltropan türevi bileşikler *L. usitatissimum* içeriğindeki başlıca maddelerdir.^{4,15}

L. usitatissimum tohumu ilaçları (ekstreleri) genellikle dâhilen bronşit ve öksürükte yatıştırıcı olarak ve haricen yanıklarda kullanılır. Bunun yanı sıra bitkinin yağı yüksek kan kolesterol düzeylerinde ve ekstresi fitoestrogenik etkisine bağlı olarak hormon idame tedavisinde, kolon irritasyonu, divertikülite gastrit ve enteritte musilaj olarak, de-

koksiyonu idrar yolları enfeksiyonları ve gastritte, haricen ise gözdeki yabancı organizmaları uzaklaştırmada kullanılır.⁴ Terapötik dozlarda kullanıldığında hayati tehlikeye yol açtığı ya da önemli bir yan etki oluşturduğu bildirilmemiştir. Ancak bitkinin az suyla, fazla miktarda laksatif amaçla kullanımını barsak tıkanmasına yol açabilir.¹⁵

Bitki ilaçları, birlikte kullanıldığı diğer ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir.¹⁵

Linolenik asit gibi omega-3 yağ asitlerinin antiplatelet aktivitesi olduğu düşünülmekte ve bu nedenle kanama zamanında artışın görüldüğü öngörülmektedir. *L. usitatissimum* yağı kanama zamanını yaklaşık 1 dakika süreyle uzatabilir. Teorik olarak bu etki diğer antiplatelet ilaçlar için aditif olabilir ve antikoagülanlarla birlikte bitkinin kullanımını kanama riskini artırabilir.⁴

Hiperkolesterolemik ve tip 2 diyabetik hastalarla yapılan çalışmada, *L. usitatissimum* tohumu, kan lipid profili, insülin rezistansı, glukoz ve insülin konsantrasyonlarında önemli etkiye neden olmamıştır. Çalışma sırasında hastalar antidiyabetik ve lipid düşürücü ilaçları kullanmaya devam ederken bu çalışmaya insülin kullanan hastalar dâhil edilmemiştir.⁴

İLAÇ-PANAX GINSENG (GINSENG) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Bitkinin ana vatanı Çin'dir. Tıbbi olarak bitkinin kurutulmuş köklerinden yararlanır.¹⁵ *P. ginseng* ekstrelerinin içeriği, kullanılan türlere ve kökün hazırlanma yoluna göre farklılık gösterir.⁴ Bitki, içeriğinde triterpen saponinler, aglikon (20S)-protopanaksadiol, aglikon (20S)-protopanaksatriol, suda çözünebilir polisakkaritlerden panaksan, oleanolik asit ve polien bileşiklerini taşır.^{15,20} Ana içerik, *Panax* türlerindeki glikozidler veya panaksosozidler gibi saponin glikozidleridir.⁴

Dâhilen aşırı yorgunluk ve güçsüzlüğe karşı, iş ve konsantrasyon kapasitesindeki azalmada, mental ve fiziksel performansı iyileştirmek amacıyla, diyabet, uykusuzluk, cinsel yetersizlik, yaşa bağlı dejeneratif bozukluklar ve uyarıcı olarak kullanılır.^{4,15,24,37} Halk arasında kanserden korunmak amacıyla da bitkiden yararlanılmaktadır.^{1,24}

Panax ginseng kullanımına bağlı olarak görülebilen yan etkiler arasında uykusuzluk, burun kanaması, baş ağrısı, sinirlilik ve kusma sayılabilir. Bu genel yan etkilerin dışında meme ağrısı ve vajinal kanamayla karşılaşılabilir.^{15,24}

P. ginseng ilaçlarının psikoaktif etkileri MA-Oİ'lerle aditif etkileşebilir.^{4,15} Tranilsipromin ve izokarboksazid ile *P. ginseng* ilaçlarının birlikte kullanımını sonucunda ilacın santral sinir sistemi etkilerinin (mani, baş ağrısı, uykusuzluk, tremor gibi) görülme riskinde artışla karşılaşılabilir.³⁷ Fenelzinle de benzer etkilerle karşılaşılabilir.^{6,13}

Bir raporda, *P. ginseng* kökünün meme kanseri büyümesini doğrudan uyardığı ve tamoksifen gibi kompetitif östrojen reseptör antagonistlerinin etkilerini ters yönde etkileyebileceği belirtilmiştir.^{4,8} Ancak *P. ginseng* tanıdan önce kullanıldığında meme kanseri gelişimini ters yönde etkilemeyebilir.²

Varfarinle bitki ilaçlarının birlikte kullanımı sonucunda varfarinin etkisi azalabilir, antikoagülan etkide azalmayla karşılaşılabilir, trombotik olaylar olabilir.³⁷ INR değerinde düşüş görülebilir.^{6,21,38}

Furosemidle bitkinin birlikte kullanımı sonucunda diüretik etkide azalma olabilir.^{12,37} Torsemid, bumetanid ve etakrinik asitle bitki ilaçlarının birlikte kullanımı sonucunda da diüretik etki azalabilir.³⁸

P. ginseng ilaçlarının CYP3A4 enzimini etkileyerek nifedipin metabolizmasını inhibe etmesi nedeniyle nifedipinle bitkinin birlikte kullanımıyla plazma konsantrasyonlarında, etki ve yan etkilerinde artış görülebilir.³⁷

P. ginseng ile digoksinin birlikte kullanımıyla farmakokinetik etkileşmeyle karşılaşılabilir. Digoksinin serum veya plazma düzeylerinde artış görülebilir, dolayısıyla digoksin toksisitesiyle karşılaşılabilir.³⁷

Bitkinin kan glukozunu düşürücü etkileri nedeniyle antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanımı antidiyabetik ilaçların etkisini artırabilir. Tip 2 diyabet hastası 19 hastada 12 hafta süreyle yapılan plasebo kontrollü, çapraz tasarımlı çalışmada, has-

talara yemeklerden 40 dakika önce günde 3 defa oral yoldan 2 g dozda *P. ginseng* ekstresi verildiğinde glikozillenmiş kan glukoz değerlerinde değişiklik görülmezken, 75 g oral glukoz testinden sonra kan glukoz düzeylerinde hafif düşüşle karşılaşmıştır.

P. ginseng ile insülin gibi hipoglisemik ilaçların birlikte kullanımı sonucunda insülin etkisinde artışla karşılaşılabilir.¹²

İLAÇ-VALERIANA OFFICINALIS (KEDİ OTU) İLAÇLARI ETKİLEŞMELERİ

Bitkinin tıbbi kısımları yer üstü kısımlarının kurutulmasıyla elde edilir, kuru köklerinden de tıbbi açıdan yararlanır.¹⁵ Bitki esas aktif bileşik olarak valepotriatları (valtratları içerir) kapsayan iridoitler, uçucu yağ, seskiterpenler, piridin alkoloitleri ve kafeik asit türevlerini içerir.^{4,15,20} *Valerian* kuru hidroalkolik ekstresi *Valerian* kökünden üretilir ve en az %0,25 oranında valerenik asit olarak bilinen seskiterpenik asitleri taşır.⁴

V. officinalis genel olarak anksiyete ve uykusuzluğa karşı kullanılır.^{4,15,33} Bitkinin kramplar, romatoit ağrılar ve dismenoreye karşı kullanımı da söz konusudur.^{5,16} Bitkinin bu etkileri seskiterpenleri (valepotriatlar, valerik asitler) de içeren bir grup bileşiğe bağlıdır.¹⁶

Belirlenen terapötik dozlarda kullanıldığında, bitkinin sağlığa zararlı etkisi bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımında baş ağrısı, yorgunluk, uyku hali, midriazis ve kardiyak fonksiyon bozukluklarıyla karşılaşılabilir. Bazı vakalarda da gastrointestinal şikâyetler ve kontakt allerjiler görülmüştür.¹⁵

Deney hayvanlarında *Valerian*, barbitüratlar tarafından indüklenen uyku zamanının artmasına neden olmuştur. Bütün bulgulardan hareketle, bitkinin opioidlerin ve barbitüratların sedatif etkilerini potansiyalize edebileceği düşünülebilir ve bu nedenle birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır.^{5,16} *V. officinalis* diğer santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini potansiyalize edebilir.^{15,32}

Bitki ilaçlarının santral sinir sistemi depresanlarıyla (benzodiazepinler, opioidler, genel anestetikler, barbitüratlar ve sedatifler) birlikte kullanımıyla benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA aktivitesi göstermesi nedeniyle artmış santral sinir sistemi depresyonu görülebilir.^{3,7,39}

SONUÇ

Bitkisel ürünlerin içeriğindeki aktif madde çeşitliliği nedeniyle ilaçlarla birlikte kullanımlarında etkileşme oluşma olasılığı bulunmakta ve bu etkileşmeler tahmin edilememektedir.

Genel olarak bitkisel ilaç-ilaç etkileşmeleri incelendiğinde etkileşmelerin bitki içeriğindeki bir maddenin ilaç metabolizasyonunda rol oynayan bir enzimi veya ilacın taşınmasında görevli bir taşıyıcı proteini inhibe etmesi ve/veya indüklemesi sonucu görüldüğü söylenebilir. Etkileşme sonucu klinikte değerlendirilen olgularda genel olarak hastaların dar terapötik indeksli ilaçları kullandıkları görülmektedir.

Bitkisel ilaç-ilaç etkileşmesi sonucunda ilacın plazma düzeyinin artması sonucu toksik etki meydana gelebilir veya ilacın plazma düzeyinin azalması sonucu ilaç etkisinde azalma görülebilir.

Bu derlemede, 10 bitki üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, ilaçlarla en fazla etkileşmeye giren, enzimleri en çok etkileyen bitkinin *Hypericum perforatum* olduğu görülmüştür. Bu bitki genel olarak birlikte kullanıldığı ilaçların etkisinde azalmaya yol açmıştır.

Bitkisel ilaçlara eczaneler dışından da marketler, aktarlar gibi pek çok yerden ulaşılabilmenin kolaylığı, internetten satışlarının fazla olması bu ilaçların kullanımlarının kontrollerini zorlaştırmaktadır. Üretim, kalite kontrol ve satışlarının kontrol altında olması gereken bu ilaçların kontrolleri yeterli değildir. Toksik etkileri ve istenmeyen ilaç etkileşmelerinin önüne geçmek amacıyla ürünlerin kontrollerine ve farmakovijilans çalışmalarına önem verilmeli ve sağlık personeli tarafından hastalara gerekli uyarılar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005;98(1):1-14.
- Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007;12(15-16):664-73.
- Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *J Dent Hyg* 2003;77(1):37-46.
- Williamson E, Driver S, Baxter K. [Stockley's Herbal Medicines Interactions (General Considerations, Aloe vera, Echinacea, Flaxseed, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Liquorice, Senna, St John's wort, Valerian)]. 1st ed. Londra:Pharmaceutical Press; 2009. p.1-11, 24-6, 167-70, 195-6; 198-203, 207-18, 219-25, 272-6, 349-52, 360-80, 394-7.
- Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug interactions with herbal medicines. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):679-86.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009;69(13):1777-98.
- Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006;78(18):2146-57.
- Coxeter PD, McLachlan AJ, Duke CC, Roufogalis BD. Herb-drug interactions: an evidence based approach. *Curr Med Chem* 2004; 11(11):1513-25.
- Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals. *Integr Cancer Ther* 2009;8(3):208-27.
- Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(1):1-16.
- Brazier NC, Levine MA. Understanding drug-herb interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(5):427-30.
- Brazier NC, Levine MA. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am J Ther* 2003;10(3):163-9.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61(15):2163-75.
- Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60(4):30-3.
- Gruenewald J. [PDR for Herbal Medicines (Aloe, Echinacea, Flax, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Licorice, Senna, St John's Wort)]. 2nd ed. Montvale, New Jersey:Medical Economics Company; 2000. p. 16-8, 261-4, 313-5, 327-9, 342-4, 346-9, 469-472, 684-7, 719-23.
- Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(6):391-401.
- Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(11):1386-97.
- Sivam GP. Protection against *Helicobacter pylori* and other bacterial infections by garlic. *J Nutr* 2001;131(3s):1106S-8S.
- Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med* 2009;122(2):e1-2.
- Demirezer, Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. [Herbs Which Is Using in Treatment "Monographs of FFD (*Allium sativum*, *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, *Valeriana officinalis*)]. Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografıları" 1. Baskı. Ankara: MN Medikal& Nobel Tıp Kitabevi:2007. p. 1-9, 129-37, 181-94, 295-301.
- Saw JT, Bahari MB, Ang HH, Lim YH. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract* 2006;12(4):236-41.
- Vinson JA, Al Kharrat H, Andreoli L. Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine* 2005;12(10):760-5.
- Freeman C, Spelman K. A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(7):789-98.
- Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002;136(1):42-53.
- Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(3):333-8.
- Bell EC, Ravis WR, Chan HM, Lin YJ. Lack of pharmacokinetic interaction between St. John's wort and prednisone. *Ann Pharmacother* 2007;41(11):1819-24.
- Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res* 2008;52(7):764-71.
- Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol* 2005;29(7):755-8.
- Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and dietary supplement--drug interactions in patients with chronic illnesses. *Am Fam Physician* 2008;77(1):73-8.
- Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000; 34(12):1478-82.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Galliano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):234-8.
- Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative. *Cardiology* 2002;98(4):218.
- Spinella M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. *Altern Med Rev* 2002;7(2):130-7.
- Bressler R. Herb-drug interactions. *St. John's wort and prescription medications. Geriatrics* 2005;60(7):21-3.
- Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(10):913-6.
- Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005;71(6):402-8.
- Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between ginseng and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60(8):16-7.
- Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(7):2044-50.
- Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 2002;71(16):1939-49.