Derleme

Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşmeleri

DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT WITH HERBAL PRODUCTS

Şule KALKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD; İzmir, Türkiye

ÖZ

Bitkisel ürünler hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve kanser gibi birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerin doğal kaynaklı olması güvenli oldukları anlamına gelmemektedir. Bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitkiler St. John's wort (*Hypericum perforatum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*), Garlic (*Allium sativum*), Echinasea ve Valerian'dır. Bu çalışmada sık kullanılan bitkisel ürünlerle, farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimleri derlenmiştir. Bitkisel ürün kullanımı sitokrom P450 enzimleri (CYP450) ve P-glikoproteinleri (P-gp) inhibisyonu veya indüksiyonu ile ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını değiştirebilir. Farmakokinetik etkileşmeler, ilacın farmakolojik etkisinde azalma ve artmaya yol açabilir. Ayrıca ilaca bağlı yan etki ve toksik etki görülebilir. Bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmeler ilaç etkisini artıracak aditif ve sinerjistik etkileşimler veya ilaç etkisini azaltacak antagonistik etkileşimler olabilir. Bitkisel ürünlerle etkileşimi tanımlanan ilaçlar antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immunosüpresanlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve anti-HIV ilaçlardır. Bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda daha önemlidir. Hekimler hastalarına ilaç reçete ederken bitkisel ürün kullanımını sorgulamalıdır. Etkililiği ve güvenliliği klinik kontrollü araştırmalarla kanıtlanmamış bitkisel ürünler önerilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: bitki, ilaç, bitki-ilaç etkileşmeleri, farmakokinetik, farmakodinamik

ABSTRACT

Herbal products are used in the prevention and treatment of many chronic diseases such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia and cancer. Herbal products which are obtained from natural sources does not mean that they are safe. The use of herbal products with drugs can lead to serious herbal product-drug interactions. Herbs that are reported to interact with drugs include St. John's wort (*Hypericum perforatum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*), Garlic (*Allium sativum*), Echinasea ve Valerian. This study was reviewed pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with commonly used herbal products. The use of herbal product can alter the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs through inhibition or induction of cytochrome P450 enzymes (CYP450) and P-glycoprotein (P-gp). Pharmacokinetic interactions may lead to an increase or a decrease on pharmacological effect of the drug. Also drug-induced side effect and toxic effect may manifest. Pharmacodynamic

Şule KALKAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD
İZMİR

Gönderim tarihi: 03.08.2016
Kabul tarihi: 01.09.2016

interactions between herbal products and drugs may be additive or synergistic which will enhance the effect of drugs, or antagonistic, which will reduce the efficacy of drugs. Drugs which interact with herbal products include anticoagulants and antithrombotics, cardiovascular drugs, immunusuppressants, sedatives, antidepressants, statins, anticancer drugs and anti-HIV drugs. Herbal product-drug interactions are especially important for drugs with narrow therapeutic index. Physicians should inquire about use of herbal products to their patients when prescribing medicine. Herbal products which have not proven effectiveness and safety in clinical controlled trials should not be recommended.
Keywords: herb, drug, herb-drug interactions, pharmacokinetics

Bitkisel ürün, bir bitki ya da bitkinin yaprakları, çiçekleri, kökleri ve tohumlarını içeren bitki ürününün herhangi bir formu olarak tanımlanır. Bitkisel ürün tek bir bitki veya farklı bitkilerin kombinasyonunu içerebilir (1). Bitkisel ürünler birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde çok eski dönemlerden beri kullanılmaktadır. Bu ürünlerinin MÖ 3000'lerden beri kullanıldığına dair kayıtlar bulunmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre dünya nüfusunun %70-80'ninin bitkisel ürünlerden yararlandığı bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her 5 erişkinden birinin bitkisel ürün kullandığı ve bitkisel ürün kullanımının giderek arttığı (yaklaşık yılda % 20 oranında) belirtilmektedir. Dünya çapında pazarının 60 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Bitkisel ürün kullanım sıklığının artış nedenleri arasında; bitkisel ürünlerinin doğal kaynaklı olduğu ve hiçbir yan etkisi olmadığı kanısı, bireylerin sağlık problemlerine bireysel çözüm üretme eğilimleri, basın, internet ve medya kanalı ile bu ürünlerin tedavi edici etkileri olduğu yönünde yasal olmayan pazarlamalar sayılabilir (2,4). Bitkisel ürünlerin doğal olması güvenli olduğu anlamına gelmemektedir.

Bitkisel ürünler kanser, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve immun sistem yetmezliği gibi kronik hastalıklarda, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklarda, üst solunum yolu enfeksiyonlarında, mide-barsak rahatsızlıklarında, fiziksel ve bilişsel performansı artırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (1, 5-6). Bitkisel ürün kullanan kişilerin aynı zamanda ilaç kullanmaya devam ettiği de bilinmektedir. Bitkisel ürünler sık kullanılmasına rağmen, bitkisel ürün kullanımı az sayıda hekim tarafından sorgulanmakta ve hastaların büyük bir bölümü doktoruna kullandığı bitkisel ürün hakkında bilgi vermemektedir. Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi kronik hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinin bitkisel ürün kullandığı bildirilmektedir (5). Kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalarının % 62'sinin tamamlayıcı ve alternatif tıp metodunu kullandığı, bunlarında %82,5'unun en az bir bitkisel ürün kullandığı ve hastaların % 30,8'inin kemoterapötik bir ilaç ile birlikte bitkisel ürün kullandığı rapor edilmektedir (6).

Bitkisel ürün kullanımı ile ilgili önemli sorunlardan birisi bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleridir. İlaç etkileşmesi bir ilacın tanı, tedavi veya vücut üzerindeki etkilerinin bir diğer ekzojen kimyasal (ilaç, bitki ve besin) tarafından değiştirilmesi olarak tanımlanır (7). Bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir.

BİTKİSEL ÜRÜN - İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN MEKANİZMASI

Birçok bitkinin etki mekanizması tam olarak tanımlanmadığı gibi bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin kesin mekanizması da tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konuda yapılmış *in-vitro*, *in-vivo* araştırmalar, yayımlanmış klinik araştırmalar ve olgu raporlarından yola çıkılarak bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin mekanizmasında ilaç-ilaç etkileşmelerinde olduğu gibi farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşmelerin rol oynadığı görülmektedir (7-9).

Farmakokinetik etkileşmeler: Bitkisel ürün ve ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşmeler, ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımında değişiklere neden olurlar. Emilim düzeyinde etkileşmeler: Bazı bitkiler

hidrokolloidal karbonhidrat bileşenleri içerirler ve suda az çözündükleri için emilimleri iyi değildir. Örneğin; pysillium (*Plantago ovata*=karnıyarık otu), rhubarb (*Rheum rhabarbarum*=ravent, ışgın), flaxseed (*Linum usitatissimum*=keten tohumu), marshmallow (*Althaea officinalis*=hatmi çiçeği), aloe toz şeklinde tüketildiğinde ilaçları bağlar. Pysillium lityumu bağlayarak lityum emilimini inhibe eder. Rhubarb ve aloe diyareye neden olarak digoksin ve varfarin gibi terapötik indeksi dar olan ilaçların etkilerini azaltabilir (7). Dağılım düzeyinde etkileşmeler: White willow (*Salix alba*= beyaz söğüt,) ve meadowsweet (çayır kraliçesi) gibi salisilat içeren bitkiler varfarin ve karbamazepin gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların proteinlere bağlanmasını azaltarak, yan etki görülme riskini artırabilirler. Ayrıca Salix türleri antitrombosit aktivitesi olduğu için varfarinin etkilerini potansiyalize edebilir (7,10).

Bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri sitokrom P450 enzimleri (CYP450) ve P-glikoproteinler (P-gp) düzeyinde de görülebilir. Bitkisel ürünler CYP450 enzimlerini ve P-gp'ni inhibe ederek veya indükleyerek bunların substratı olan ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını değiştirebilirler. Bu ilaçların plazma düzeylerini değiştirmek suretiyle farmakolojik etkilerinde azalma ve artmaya yol açabilirler ya da yan etki ve toksik etki görülme riskini artırabilirler. Bitkisel ürünlerin enzim sistemlerinden özellikle CYP3A4 ve CPY2C9 enzimleri olmak üzere CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1 ve CYP2C19 enzim aktivitelerini etkilediği gösterilmiştir (8,9, 11-14). Bitkisel ürünler ilaçların barsak, karaciğer ve böbrekte lümene atılmasından sorumlu olan P-gp'leri etkilemek suretiyle ilaçların emilim, dağılım ve atılımını etkileyebilirler. İlaçlar hem CYP enzimlerinin hem de P-gp'in substratı olabileceği gibi bunların ayrı ayrı substratı da olabilirler. Bitkisel ürünlerde hem CYP enzimleri hem de P-g'leri inhibe ederek veya indükleyerek bir ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Örneğin; Sarı Kantaron (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) bitkisinin hem CYP3A4 enzimini hem de P-gp'leri indükleyerek çok sayıda ilaçla etkileştiği rapor edilmiştir (8,9,15). Bunların yanı sıra Pregnane X reseptörü (PXR) CYP3A4 ve P-gp'lerin ana transkripsiyonunu düzenleyen nükleer bir reseptördür. Bazı çalışmalarda PXR aktivasyonunun, bitkisel ürünler tarafından ilaç taşıyıcıları ve metabolize eden enzimlerinin indüklenmesinin arkasındaki ana mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) bitkisinin aktif bileşeni olan hiperforinin PXR'ünün güçlü aktivatörü olduğu ve sonuç olarak CYP3A4 ve CYP2C9 enzim ekspresyununu indükleyerek birlikte kullanıldığı ilaçlarla farmakokinetik etkileşmeye yol açabileceği bildirilmektedir (16,17).

Farmakodinamik etkileşmeler: Bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmeler ise aditif ve sinerjistik etki ile ilacın etkisinde artışa veya antagonistik etki ile ilacın etkisinde azalmaya ve tedavi yetersizliğine neden olabilmektedir. Bu etkileşmeye örnek olarak varfarinin antikoagülan aktivitesinin gingko bitkisi tarafından artırılması veya benzodiazepinlerin sedatif etkisinin valerian bitkisi tarafından artırılması verilebilir (7,8,9).

SIK KULLANILAN BİTKİSEL ÜRÜNLER VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitkiler arasında St. John's wort (*Hypericum perforatum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*), Garlic (*Allium sativum*), Echinasea ve Valerian gibi bitkiler yer almaktadır. Bitkisel ürünlerle etkileşmeye giren ilaçlar arasında antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immunosüpresan ilaçlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve anti-HIV ilaçlar yer almaktadır (18-22). Bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemlidir. Bu derlemede sık kullanılan bazı bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki etkileşmeler özetlenerek, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim örnekleri sunulmuştur (Tablo I ve Tablo II) (19,22-38).

Tablo I. Klinik çalışmalarda St. John's wort bitkisi ile etkileşimi rapor edilen bazı ilaçlar

İlaç	St. John's wort ekstraktı dozu/ kullanım süresi	Örneklem büyüklüğü	Etkileşmenin klinik sonucu	Olası etkileşme mekanizması
Mefenitoin (23)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	12 erkek	Mefenitoin ve metabolitlerinin idrarla atılımında artış	CYP2C19 indüksiyonu
Alprazolam (24)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	6 erkek 6 kadın	Alprazolamın eğri altında kalan alanı (EAA) ve $t_{1/2}$ 'inde azalma	CYP3A4 indüksiyonu
Midazolam (25)	300 mg, günde 3 kez, 12 gün	10 erkek 11 kadın	Midazolamın klerensinde artma (oral midazolam uygulamasından sonra)	Karaciğer ve barsak CYP3A4 indüksiyonu
Amitriptilin (26)	900 mg, 14 gün	3 erkek 9 kadın	Amitriptilin EAA'nın da azalma	CYP3A4 enzimleri ve/veya P-gp indüksiyonu
Gliklazid (27)	300 mg, günde 3 kez, 15 gün	15 erkek 6 kadın	Gliklazidin EAA'ında ve Cmaks'ında azalma	CYP2C9 genotipinden bağımsız bir mekanizma ile
Varfarin (28)	0.825 mg hiperisin ve 12.5 mg hiperforin , günde 3 kez, 2 hafta	12 erkek	Varfarin klerensinde artış, INR de azalma	CYP3A4 ve diğer CYP izoformlarının indüksiyonu
Digoksin (29)	300 mg, günde 3 kez, 10 gün	13 erkek 12 kadın	Plazma digoksin düzeyinde ve Cmaks'ında azalma	P-gp indüksiyonu
İvabradin (30)	300 mg, günde 3 kez , 14 gün	6 erkek 6 kadın	İvabradinin EAA'ında ve Cmaks'ında azalma	CYP3A4 indüksiyonu
Verapamil (31)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	8 erkek	R- verapamil ve S- verapamilin EAA'ında ve Cmaks'ında azalma	CYP3A4 indüksiyonu
Simvastatin (32)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	8 erkek	Simvastatin plazma düzeyinde azalma	CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu
Takrolimus (33)	300 mg, günde 3 kez, 18 gün	8 erkek 2 kadın	Takrolimus EAA'ında azalma	CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu
İmatinib (34)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	6 erkek 6 kadın	İmatinibin EAA'ında, $t_{1/2}$ ve Cmaks'ında azalma	CYP3A4 indüksiyonu
İndinavir (35)	300 mg, günde 3 kez, 16 gün	6 erkek 2 kadın	İndinavir EAA'ında azalma	CYP3A4 indüksiyonu

EAA: Eğri altında kalan alan, $t_{1/2}$: Eliminasyon yarılanma ömrü, Cmaks: Maksimum konsantrasyon, INR: Uluslararası düzeltme oranı

Tablo II. Bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmelere örnekler

Bitkisel ürün	Aktif madde	Etki/Etki mekanizması	Potansiyel ilaç etkileşmesi	Klinik sonuç
Hypericum perforatum (olgu raporu,19)	Hiperisin, hiperforin	Serotonin geri alım inhibisyonu, postsinaptik 5HT1A ve 5HT2A reseptörlerinin up- regülasyonu Monoamin oksidaz enzim inhibisyonu	Buspiron	Serotonin sendromu
Ginkgo biloba (olgu raporu, 22)	Flavonoidler ve terpenler (bilobalide ve ginkgolidler)	Antirombosit aktivite	Varfarin	Kanama riski
Panax ginseng (36)	Gingsenosidler	Antitrombosit aktivite	Varfarin	INR de azalma
Panax quinquefolius (klinik çalışma, 37)	Gingsenosidler	Trombosit agregasyon inhibisyonu	Varfarin	Varfarin konsantrasyonunda azalma, INR'de azalma
Zingiber officinale (olgu raporu, 38)	Gingeroller	Tromboksan sentaz inhibisyonu	Varfarin	Hematüri ve diş eti kanaması

Ginkgo (*Ginkgo biloba*): *Ginkgo biloba* demans, Alzheimer hastalığı, periferik damar hastalıkları, vertigo ve tinnitus tedavisinde kullanılmaktadır. İçerdiği primer kimyasallar flavonoidler (antiinflamatuvar aktivite) ve terpenler (bilobalide ve ginkgolidler) dir (7,8,16).

Ginkgo içindeki aktif kimyasalların (ginkgolid ve bilobalide) antitrombosit aktivitesi olduğu ve trombosit aktive edici faktörü (PAF) antagonize ettiği uzun süreli kullanımda kanama zamanını uzatabileceği bildirilmektedir (8,18). *Ginkgo biloba'* nın varfarin gibi antikoagülan ilaçlarla, aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla (ibuprofen, rofekoksib) birlikte kullanımının ciddi risk oluşturduğu kabul edilmektedir (8,21). Literatürde 5 yıldır varfarin kullanan 75 yaşındaki kadın hastanın *ginkgo biloba* kullanmaya başladıktan 2 ay sonra intraserebral hemorajisi olduğu varfarin ve *ginkgo biloba* kesildikten sonra spontan düzeldiği, apraksinin (konuşma bozukluğunun) ise sekel olarak kaldığı rapor edilmiştir (22). Tiklopidin ile birlikte tek doz *ginkgo biloba* kullanımının ise kanama zamanında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmektedir (39).

İn-vitro çalışmalarda *ginkgo bilobanın* CYP450 enzimleri üzerinde konsantrasyon bağımlı etki oluşturduğu, düşük konsantrasyonda CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1 indüksiyonu, CYP2D6 inhibisyonu yaptığı, yüksek dozda ise tam tersi etki oluşturduğu gösterilmiştir (40,41). *Ginkgo biloba* kullanımının CYP2C19 substratı olan antiepileptik ilaçlardan valproik asit ve fenitoin metabolizmasını artırdığı gösterilmiştir. Valproik asit ve fenitoin ile birlikte kullanımında fatal konvülziyon geçiren bir olgu rapor edilmiştir (42). *İn-vitro* çalışmalarda P-gp'leri inhibe ettiği gösterilmiştir. Siklosporin ve digoksin gibi P-gp substratı olan ilaçların biyoyararlanımını değiştirebildiği bildirilmektedir (8,43).

Ginseng: Asya (*Panax ginseng*) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*) olarak ikiye ayrılmaktadır. Etkilerinden içeriğindeki gingsenosidlerin sorumluğu olduğu bildirilmektedir. Kanserin önlenmesi, immun sistem stimülasyonu, fiziksel ve bilişsel fonksiyonların artırılması, diyabet ve erektil disfonksiyonda kullanılmaktadır (8,18).

Ginsengin CYP2D6 dışında CYP450 enzimleri üzerinden herhangi bir etki geliştirdiği rapor edilmemiş, yaşlılarda CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir (44). Liu ve arkadaşları ise ginsenosidlerin insan CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6 ve CYP1A2 aktivitesini zayıf olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (45). Literatürde kronik myeloid lösemi tanısı ile 7 yıldır imatinib kullanan 26 yaşında bir erkek hastanın 3 aydır *Panax ginseng* kullandığı ve hepatotoksisite geliştiği, ilaç ve bitkisel ürün kesildikten sonra karaciğer enzimlerinin normale döndüğü, ilaca tekrar başlandığı bildirilmektedir. Ginseng ve imatinibin CYP3A4 üzerinden etkileşerek imatinibin hepatoksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (46).

Ginsengin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Antikoagülan ilaçlar, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve trombosit inhibitörleri ile etkileşerek kanama zamanını uzatabileceğinden ginseng ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Ginsengin varfarin ile etkileşimi tartışmalıdır. Randomize kontrollü klinik araştırmalarda Asya ginsenginin INR'yi (Uluslarası Düzeltme Oranı) etkilemediği ancak Amerikan ginsenginin INR'yi azalttığı, varfarinin tepe konsantrasyonunu ve eğri altında kalan alanını azalttığı gösterilmiştir (37,47).

Ginger (*Zingiber officinale* = Zencefil): Ginger antispazmodik, antiemetik ve dispepsi tedavisinde kullanılmaktadır. İçeriğinde terpenler, fenolik ketonler, ginseroller ve bunların türevi shogaoller bulunmaktadır. İn-vitro tromboksan sentaz inhibitörüdür (18). Tromboksan sentazı güçlü bir şekilde inhibe ederek kanama zamanını uzatır. Aspirin, varfarin ve tiklopidin gibi antikoagülan ve antitrombotik ilaçlarla kullanımı farmakodinamik etkileşmeye neden olabilir (7,8). Literatürde zencefil ve varfarinin farmakodinamik etkileşimine bağlı hematüri ve diş eti kanaması ile acil servise başvuran bir kadın olgu rapor edilmektedir (38).

Garlic (*Allium sativum*=Sarımsak): Aktif maddesi alliin, alicindir. Antihipertansif, antikoagülan,

antimikrobiyal, immun sistem modulatörü, antilipidemik, hipoglisemik ve fibrinolitik olarak kullanılmaktadır (8,9,18). Sarımsağın PAF, adenozin, prostaglandin ve tromboksan sentez ve salınımını inhibe ettiği bildirilmektedir. Aspirin, varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi ilaçların etkilerini artırabilir. *İn-vitro* çalışmalarda CYP450 enzimlerinden CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 ve CYP2E1 inhibe ettiği rapor edilmiştir (48,49). Sarımsak yağının CYP2E1 enzimini inhibe ederek klorzoksazon metabolizmasını inhibe ettiği bildirilmektedir (50). Bir çalışmada ise sarımsağın karaciğer ve barsaktaki CYP3A4 enzimlerini etkilemeden, intestinal P-gp'lerin ekspresyonunu artırdığı ve proteaz inhibitörlerinden saquinavir plazma konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (51).

Echinacea: *Echinacea angustifolia* ve ilişkili türleri olan E. purpurea and *E. pallida* yüzyılı aşkın bir süredir kullanılan bitkisel bir üründür. Bitkinin ekstraktı topikal olarak yara iyileşmesi, egzema, sedef hastalığı ve herpex simplex enfeksiyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca immun sistem modülatörü olarak viral, mantar ve bakteriyel infeksiyonların tedavisinde ve artritlerde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bitkilerden biridir (18).

Echinacea ile az sayıda *in-vivo* ilaç etkileşimi rapor edilmiştir. Echinacea'nın insan CYP enzim aktivitesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 12 sağlıklı gönüllüye enzim aktivitesinin indirekt analizi için kullanılan CYP prob ilaçlarla **[**kafein (CYP1A2), tolbutamid (CYP2C9), dekstrometorfan (CYP2D6), ve midazolam (karaciğer ve barsak CYP3A4)] birlikte echinacea verildiğinde kafein (CYP1A2) ve tolbutamidin (CYP2C9) oral klerensinin azaldığı gösterilmiştir (52). Varfarin ve fenitoin gibi CYP2C9 substratı olan terapötik indeksi dar olan ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir (48). Sağlıklı gönüllülerde yapılmış bir diğer çalışmada echinacea'nın CYP1A2 enzim aktivitesini (paraksantin/kafein oranı) inhibe ettiği gösterilmiştir (53). Bir diğer klinik çalışmada Echinacea'nın CYP3A4 prob ilaçlardan midazolamın oral klerensini CYP3A4 indüksiyonu ile artırdığı rapor edilirken, aynı çalışmada CYP3A4 ile metabolize edilen lopinavir ve CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü inhibitörü ritonavirin kombinasyonunun Echinacea ile birlikte kullanılmasının her iki ilacında farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı rapor edilmiştir. Bu sonuç güçlü CYP3A4 inhibitörü ritonavir varlığında echinacea'nın CYP3A4 enzim aktivitesini orta derecede indükleyebilme yeteneği ile açıklanmıştır (54). Sonuç olarak echinacea'nın CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 enzimleri aracılığıyla klinik olarak anlamlı bir farmakokokinetik etkileşim oluşturma potansiyelinin düşük olduğu, hepatik CYP3A4 aktivitesini orta derecede artırdığına ilişkin klinik kanıtların olduğu bildirilmektedir Bağırsaktaki CYP3A4 aracılı metabolizma nedeni ile zayıf oral biyoyararlanımı olan ilaçlarla (verapamil, siklosporin A, takrolimus vb) veya CYP3A4 ile metabolize olan terapötik indeksi dar olan ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmelidir (48).

Valerian *(Valeriana oficinalis*): Sedatif-hipnotik etkisi nedeni ile uyku bozukluğu ve anksiyete tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Klinik çalışmalarda CYP enzimleri (CYP 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4) üzerinden potansiyel bir etkileşim bildirilmemektedir. Hayvan ve insanlarda yapılan farmakodinamik çalışmalarda da herhangi bir etkileşim potansiyeli rapor edilmemiştir (55). Ancak benzodiazepinlerle ve diğer sedatif-hipnotik ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.

Sonuç: Bitkisel ürün kullanımı ve özellikle kronik hastalığı olan bireyler tarafından ilaçlarla birlikte kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Bitkisel ürünlerin içeriğindeki aktif maddeler, ilaçlarla farmakodinamik ve farmakokinetik aşamalarda etkileşmeye girerek ilaçların farmakolojik etkilerinde artma veya azalmaya, istenmeyen yan etki ve toksik etkiler görülmesine neden olabilirler. Bu etkileşmeler özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda daha önemlidir. Hekimler hastalarına ilaç reçete ederken bitkisel ürün kullanımını mutlaka sorgulamalı ve hastalarına oluşabilecek bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri konusunda bilgi vermeli, etkililiği ve güvenliliği klinik kontrollü araştırmalarla kanıtlanmamış bitkisel ürünleri kesinlikle önermemelidir.

SORULAR

1.Bitkisel ürün nedir? Bitkisel ürün kullanım sıklığı nasıldır?

Bitkisel ürün, bir bitki ya da bitkinin yaprakları, çiçekleri, kökleri ve tohumlarını içeren bitki ürününün herhangi bir formudur. Tek bir bitki veya farklı bitkilerin kombinasyonunu içerebilir. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre dünya nüfusunun %70-80'ni bitkisel ürünlerden yararlanmaktadır. Her 5 erişkinden birinin bitkisel ürün kullandığı ve bitkisel ürün kullanım sıklığının giderek arttığı (yaklaşık yılda % 20 oranında) rapor edilmektedir.

2. Toplumda bitkisel ürün kullanım sıklığının giderek artmasının nedenleri nelerdir? Bitkisel ürün kullanımı güvenli midir?

Bitkisel ürün kullanım sıklığının artışındaki primer nedenler arasında; bitkisel ürünlerinin doğal kaynaklı olduğu ve hiçbir yan etkisi olmadığı kanısı, ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, bireylerin sağlık problemlerine bireysel çözüm üretme eğilimleri, basın, internet ve medya kanalı ile bu ürünlerin tedavi edici etkileri olduğu yönünde yasal olmayan pazarlamaları sayılabilir. Bitkisel ürünlerin doğal olması güvenli olduğu anlamına gelmemektedir. Bitkisel ürünlerin özellikle kronik hastalığı olan bireyler tarafından ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir.

3. Bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin olası mekanizmaları nelerdir?

Bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin mekanizmasında ilaç-ilaç etkileşmelerinde olduğu gibi farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşmeler rol oynar. Bitkisel ürünler-ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmeler antagonistik etki ile ilacın etkisinde azalmaya ve tedavi yetersizliğine veya aditif ve sinerjistik etki ile ilacın etkisinde artışa, yan etki ve toksik etki görülmesine neden olabilir. Bitkisel ürünler birlikte verildiği ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve böbrekten atılımını değiştirmek suretiyle farmakolojik etkilerini azaltabilir, yan etki veya toksik etki görülme potansiyellerini artırabilir. Bitkisel ürün ve ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimlerin temel mekanizmasında karaciğer veya barsaktaki özellikle sitokrom P450 enzimlerinin (CYP450) inhibisyonu ve indüksiyonu rol oynamaktadır. Benzer şekilde barsakta bulunan taşıyıcı proteinler, özellikle P-glikoproteinler (P-gp) de bu etkileşimlerden sorumludur.

4. İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitki/bitkisel ürünlere örnek veriniz? En sık hangi ilaç grupları ile etkileşim rapor edilmiştir?

İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitki/bitkisel ürünlere St. John's wort (*Hypericum perforatum,* Sarı Kantaron), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale,* Zencefil), Garlic (*Allium sativum,* Sarımsak), Echinasea ve Valerian gibi bitkiler örnek verilebilir.

Bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemlidir. Bitkisel ürünlerle etkileşmeye girdiği rapor edilen ilaçlar arasında antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immunosüpresan ilaçlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve anti-HIV ilaçlar sayılabilir.

5. Aşağıdaki olguda ortaya çıkan klinik tabloyu tanımlayınız? Hastanın kullandığı bitkisel ürün ne olabilir?

"Depresyon tanısı nedeniyle serotonin geri-alım inhibitörü kullanan 35 yaşında bir kadın hasta, komşusunun önerdiği bir bitkisel ürün kullanımını takiben 2 hafta sonra huzursuzluk, kaslarda kasılma, aşırı terleme ve ateş şikayeti ile acil servise başvurmuştur."

Bu hastada tanımlanan tablo "Serotonin Sendromu" dur. Sarı kantaron [St. John's wort (hypericum perforatum)] bitkisinin içerdiği aktif madde hiperisinin noradrenalin, serotonin, dopamin, glutamat ve GABA geri alımını inhibe ettiği, postsinaptik $5HT_{1A}$ ve $5HT_{2A}$ reseptörlerinde up-regülasyon yaptığı ve monoamin oksidaz enzimini (MAO-A ve B) inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle benzer etki mekanizmasına sahip antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması serotonin artışı nedeniyle "Serotonin Sendromu" na neden olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bent S. Herbal Medicine in the United States: Review of Efficacy, Safety, and Regulation. J Gen Intern Med 2008;23:854–859.
2. Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi. Bitkisel ürünler ve sağlık. Bilimsel çerçeve ve etik açısından yaklaşım. 2012;1-35.
3. Tilburt JC, Kaptchuk TJJ. Herbal medicine research and global health: An ethical analysis. Bull World Health Organ 2008;86:594–599.
4. Stasio MJ, Curry K, Sutton-Skinner KM, Glassman DM. Over -the-Counter Medication and Herbal or Dietary Supplement Use in College: Dose Frequency and Relationship to Self-Reported Distress. J Am Coll Health 2008;56:535-547.
5. Tulunay M, Aypak C, Yikilkan H, Gorpelioglu S. Herbal medicine use among patients with chronic diseases. J Intercult Ethnopharmacol 2015;4:217-220.
6. Kucukoner M, Bilge Z, Isıkdogan A, Kaplan MA, Inal A, Urakci Z. Complementary and alternative medicine usage in cancer patients in southeast of Turkey. Afr J Tradit Complement Altern Med 2013;10:21-25.
7. Merrily A. Kuhn RN. Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions. Critical Care Nurse 2002;22:22-35.
8. Dulger G. Herbal drugs and drug interactions. Marmara Pharmaceutical Journal 2012;16:9-22.
9. Karadağ MG, Türközü D, Kapucu DT. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. Göztepe Tıp Dergisi 2013;8:164-170.
10. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. Planta Med 2001;67:209-12.
11. Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. Drug Metab Rev 2003;35:35-98.
12. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of Pglycoprotein. Drug Metab Rev 2004;36:57-104.
13. Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6:1515-1538.
14. Tirona RG, Bailey DG. Herbal product-drug interactions mediated by induction. Br J Clin Pharmacol 2006;61:677-681.
15. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. Curr Pharm Des 2008;14:1723-1742.
16. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, Goldstein JA. Induction of human CYP2C9 by rifampicin, hyperforin, and phenobarbital is mediated by the pregnane X receptor. J Pharmacol Exp Ther 2004;308:495–501.
17. Moore LB, Goodwin B, Jones SA et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:7500-7502.
18. POISINDEX®System: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Vol. 167 expires 3/2016).
19. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. J Psychopharmacol 2002;16:401.
20. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum):an update on clinical observations. AAPS J 2009;11:710-727.
21. Saw JT, Bahari MB, Ang HH, Lim YH. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. Complement Ther Clin Pract 2006;12:236-241.
22. Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology 1998; 50:1933-1934.
23. Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM et al.The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. J Clin Pharmacol. 2004;44:577–581.
24. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA 2003;290:1500–1504.
25. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2003;73:41–50.
26. Johne A, Schmider J, Brockmöller J et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (Hypericum perforatum). J Clin Psychopharmacol 2002;22:46–54.
27. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9

genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide.Br J Pharmacol 2008;153:1579–1586.

28. Jiang X, Williams KM, Liauw WS et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2004;57:592–599.
29. Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum). Clin Pharmacol Ther 1999;66:338–645.
30. Portolés A, Terleira A, Calvo A, Martínez I, Resplandy G. Effects of Hypericum perforatum on ivabradine pharmacokinetics in in healthy volunteers: an open-label,pharmacokinetic interaction clinical trial. J Clin Pharmacol 2006;46:1188-1194.
31. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. Clin Pharmacol Ther 2004;75:298–309.
32. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 2001;70:518–524.
33. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (Hypericum perforatum) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2004;44:89–94.
34. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2004;76:323–329.
35. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet 2000;355:547–548.
36. Janetzky K, Morreale AP. Probable interactions between warfarin and ginseng. Am J Health Syst Pharm 1997;54:692–693.
37. Yuan CS, Wei G, Dey L et al. Brief communication: American ginseng reduces varfarin's effect in healthy patients: A randomized, controlled trial. Ann Int Med 2004;141:23–27.
38. Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S. 76-year-old woman with erratic anticoagulation. Cleve Clin J Med 2004;71:651-6.
39. Kim YS, Pyo MK, Park KM et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and ginkgo biloba ext (EGb 761). Thromb Res 1998;91:33-38.
40. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2,CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007;100:23-30.
41. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009;105:58-63.
42. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. J Anal Toxicol 2005;29:755-788.
43. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of Ginkgo biloba on the pharmacokinetics of digoxin. Am J Ther 2003;10:247–251.
44. Qi LW1, Wang CZ, Du GJ, Zhang ZY, Calway T, Yuan CS. Metabolism of ginseng and its interactions with drugs. Curr Drug Metab 2011;12:818-822.
45. Liu Y, Zhang JW, Li W et al. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. Toxicol Sci 2006;91:356–364.
46. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. Ann Pharmacother 2010;44:926-928.
47. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly - St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. Drug Aging 2005;22:525–539.
48. Sompon W, Virapong P. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). EXCLI Journal 2014;13:347-391.
49. Foster BC, Foster MS, Vandenhoek S et al. An in- vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. J Pharm Pharm Sci 2001;4:176-184.

50. Loizou GD1, Cocker J. The effects of alcohol and diallyl sulphide on CYP2E1 activity in humans: a phenotyping study using chlorzoxazone. Hum Exp Toxicol 2001;20:321-327.
51. Hajda J1, Rentsch KM, Gubler C, Steinert H, Stieger B, Fattinger K. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. Eur J Pharm Sci 2010;41:729-735.
52. Gorski JC, Huang SM, Pinto A et al. The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. Clin Pharmacol Ther 2004;75:89-100.
53. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: Citrus aurantium, Echinacea pur-purea, milk thistle, and saw palmetto. Clin Pharmacol Ther 2004;76:428-440.
54. Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD et al. Echinacea purpurea significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. Pharmacotherapy 2010;30:797-805.
55. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. Evid Based Complement Alternat Med 2014;2014:879396. doi: 10.1155/2014/879396.