

Bitkiler ve ilaç etkileşimleri

Makbule GEZMEN-KARADAĞ (*), Duygu TÜRKÖZÜ (**), Didem TOPAĞAÇ KAPUCU (***)

ÖZET

Bitkiler ve bitkisel tıp, sık rastlanan birçok hastalığın tedavisinde özellikle Doğu ülkelerinde çok eski dönemlerden beri kullanılmaktadır. Genellikle insanlar, terapötik ve koruyucu amaçlar ile bitkileri “doğal kaynaklı” olması nedeni ile güvenilir görmekte ve bitkisel ürünleri bu nedenle kullanmaktadır, ancak bitkisel ürünlerin toksikolojik ve farmakolojik etkileri ile ilgili bilimsel kanıtlar yetersizdir. Bazı çalışmalarda, Ginkgo Biloba, Ginseng, Kava, Sarımsak, Ekinezya, Valerian, St. John's worth gibi bitkilerin terapötik ilaçlar ile etkileştiklerine dair kanıtlar bulunmaktadır. Genel olarak bitkisel ürünler faz 1 ve faz 2 yolları ile metabolize olur ve çeşitli taşıyıcılar için substrat görevi yaparlar. P-glikoprotein ve sitokrom P450 3A4 enzimleri oral olarak emilen ilaçlar üzerinde bariyer etki yaparlar. Yapılan in vitro çalışmalar, bitkisel bileşiklerin, ilaçları metabolize eden enzim ve taşıyıcıları indükleyebildiğini ve inhibe edebildiğini göstermektedir. Taşıyıcı ve enzimlerle etkileşim nedeniyle bitkisel besinlerin varlığında ilaçları metabolize eden enzim ve taşıyıcıların aktivitesi değişmektedir. Yapılan literatür çalışmaları, klinik raporlar ve in vitro çalışmalar, birçok ilacın ve bitkisel aktif bileşenlerin hem P-glikoproteininin hem de sitokrom P450 3A4 enziminin substrat olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bitki, bitkisel tıp, ilaç etkileşimleri, CYP3A4, P-gp

SUMMARY

Herbs and drug interactions

Herbal medicines have been frequently used for thousands of years in the East in the hope of treatment of some diseases. Patients who self-medicate with herbs for preventive and therapeutic purposes may assume that these products are safe because they are “natural” but some products cause adverse effects or have the potential to interact with prescription medications despite their mechanisms of action being generally unknown, the lack of evidence of efficacy, and inadequate toxicological data. There are some evidence that herbs such as ginkgo biloba, ginseng, kava, garlic, echinacea, valerian, st. john's worth have been reported to interact with drugs leading to clinically relevant adverse drug reactions. Herbal products contain several chemicals that are metabolized by phase 1 and phase 2 pathways and also serve as substrates for certain transporters. P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4 together constitute a highly efficient barrier for many orally absorbed drugs. Induction and inhibition of drug metabolizing enzymes and transporters by herbal component has been documented in several in vitro studies. Due to their interaction with these enzymes and transporters there is a potential for alteration in the activity of drug metabolizing enzymes and transporters the presence of herbal components Available literature studies, clinical reports and in vitro studies indicate that many drugs and active herbal constituents are substrates for both P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4.

Key words: Herb, herbal medicine, drug interactions, CYP3A4, P-gp

Bitkiler ve bitkisel tıp, sık rastlanan birçok hastalığın tedavisinde özellikle Doğu ülkelerinde çok eski dönemlerden beri kullanılmaktadır. Sağlık kalitesini arttırmak ve soğuk algınlığı, inflamasyon, kalp hastalıkları, diyabet ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının komplikasyonlarını azaltmak amacı ile günümüze kadar, 500 kadarı Asya’da olmak üzere toplam 11000’den daha fazla sayıda bitki ve bitkisel ürünün kullanıldığı belirtilmektedir⁽¹⁾.

Genellikle bireyler, terapötik ve koruyucu amaçlar ile bitkileri “doğal kaynaklı” olması nedeni ile güvenilir görmekte ve bitkisel ürünleri bu nedenle kullanmaktadır, ancak bitkisel ürünlerin toksikolojik ve farmakolojik etkileri ile ilgili bilimsel kanıtlar yetersizdir⁽²⁾. Sonuç olarak, bitki-ilaç etkileşimleri ile ilgili elde edilen veriler henüz tam açıklığa kavuşmadığı için, Avrupa İlaç/Tıp Acentası (EMA-European Medicines Agency) tarafından Avrupa

Geliş tarihi: 17.12.2012

Kabul tarihi: 28.07.2013

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Doç. Dr.*; Araş. Gör.**; Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Diyetisyen***

Birliği'nde bitkisel ürünlerin klinik olarak güvenilirliği ve etkinliğinin değerlendirilmesi amacı ile çeşitli monografiler geliştirmektedir⁽³⁾.

A.B.D.'de ilaç etkileşimlerine bağlı her yıl 100.000'den fazla sayıda ölüm olayları meydana gelmektedir⁽⁴⁾, fakat bu etkileşimlerin kişisel farklılıklar, kullanım öyküleri ve klinik durumların çeşitliliği gibi faktörler nedeni ile tanımlanması kolay değildir⁽⁵⁾.

Çeşitli farmakolojik özelliklere sahip birçok değişik tipte kimyasal bileşik içeren çok sayıda bitkisel ekstre ürünlerine marketlerde ulaşılabilir. Ekstrelerin bileşimi coğrafik kaynağa, hasat sırasında bitkinin gelişme evresine, hasat sonrası maruz kaldığı uygulamalara, standardizasyon kriterlerine ve stabilitesine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir⁽⁶⁾. Bazı koşullarda, bitkisel ürünler kontaminasyona uğrayabilir ve sonucunda içeriğinin belirlenmesi ve konsantrasyonu ile ilgili hatalara yol açabilir⁽⁷⁾.

Bitkisel ürünlerin kullanımında diğer bir sorun, bildirilmemiş yan etkiler ve bitkisel ürün-ilaç etkileşimleridir. US Sağlık Departmanı tarafından yapılan bir çalışmada, bitki ilaç etkileşimleri ile ilgili yan etkiler ile ilgili yalnızca birkaç olgunun bildirildiği saptanmıştır⁽⁸⁾. Dahası, UK'de bulunan bitkisel ürün kullanıcılarının % 69'unun herhangi bir yan etki meydana geldiğinde bu durumu doktorlarına bildirmedikleri ortaya konmuştur⁽⁹⁾. Başka bir çalışmada ise, bitkileri ve bitkisel ürünleri satın alan bireylerin % 58'inin bu durumu doktorlarından gizli tuttukları bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Güvenirlilik ve yan etkilerin tanımlanmasındaki zorluklara eşlik eden farmakolojik verilerdeki eksik bilgiler, doktorların ve sağlık çalışanlarının bitki-ilaç etkileşimi konusunda sınırlı bilgiye sahip olmasına neden olmaktadır^(11,12). Her geçen gün bitkiler ve bitkisel ürünlerin satın alınmasındaki artan eğilim, klinik olarak etkileşim riskini arttırmaktadır.

1. Bitkisel Ürünler ve İlaç Etkileşiminin Genel Mekanizması

Bitkisel ürünler ve ilaç etkileşiminin altında yatan mekanizma henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, ilaç-ilaç etkileşiminde olduğu gibi farmokinetik ve farmodinamik mekanizmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İlaçların absorpsiyon, metabolizma, dağılım ve atımında değişikliklere neden olması, farmokinetik etkileşimlere neden olmaktadır. Ayrıca bitkisel ürünlerin sıklıkla ilaç metabolizmasında görev alan CYP enzimlerinin inhibisyonunu ve indüksiyonunu sağlayarak ilaç metabolizmasını değiştirmektedir⁽¹³⁾.

İlaçların çoğu böbrekler, safra ve diğer yollarla atılmadan önce esas olarak karaciğerde ve bazen ekstrahepatik dokularda (akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem ve deri) metabolize edilmektedir. İlaçların enzim sisteminde yıkımı faz 1 ve faz 2 olmak üzere 2 fazda gerçekleşmektedir. Faz 1 reaksiyonunda ilaçlar oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon, deaminasyon tepkimelerine girer. Bu fazda etkin olan enzim sistemi hepatositlerin endoplazmik retikulumunda yer alan mixed-function oxidase (MFO) enzim sistemidir. Bitkisel ürünlerin biyotransformasyonundan sorumlu sitokrom enzimleri; CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8/9/19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP3A4'tür. Faz 2 reaksiyonunda ise, polar bileşenler glukronik asit, sülfat, glutatyon, glisin, asetat gibi endojen moleküllerle konjuge edilirler. Bu fazda endoplazmik retikulum ve sitozolde yer alan transferaz enzimleri işlev görür⁽¹⁴⁾.

Bitkisel ürünlerin ilaçlarla bitki-ilaç, bitki-sitokrom enzim, bitki-p-glikoprotein (p-gp) şeklinde etkileşime girdiği görülmektedir⁽¹⁵⁾. Bitkisel ürünler, enzim sisteminde özellikle CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerine etki etmektedir. CYP3A4 enzimi, karaciğerde bulunan bir isoenzimdir ve toplam sitokrom enzimlerinin yaklaşık % 40'nı oluşturmakta ve ilaçların % 50'sinden fazlasını metabolize etmektedir⁽¹⁶⁾.

Bitkisel ürünlerle etkileşime giren ilaçlar arasında antikoagülanlar (warfarin, aspirin, phenprocou-

mon), sedatif ve antidepresan ilaçlar (midazolam, alprazolam, amitriptyline, trazodone), anti-HIV ilaçlar (indinavir, saquinavir), kardiyovasküler ilaçlar (digoxin, nifedipine, propranolol), immunosupresanlar (cyclosporine, tacrolimus) ve antikanser ilaçlar (irinotecan, imatinib) yer almaktadır ⁽¹⁷⁾.

Bitkisel ürünler, ilaç taşınmasında görev alan P-gp enzim ile de etkileşime girerler. P-gp, bağırsak, karaciğer ve böbreklerde; ilaçların emilimi, dağıtımı ve atılımında görev almaktadır. İlaçlar, CYP ve p-gp'nin birlikte substratı olabileceği gibi ayrı ayrı da substratı olabilmektedir ⁽¹⁸⁾.

Günümüzde vücut ağırlığı kaybettirici, cilt güzelleştirici, anti-aging, hafıza güçlendirici, bağışıklık sistemini güçlendiren, kan şekerini dengeleyici, kan yapıcı, idrar söktürücü, tansiyon düşürücü, damar açıcı gibi çeşitli nedenlerle kullanılan bitkisel ürünlerin karaciğerde mikrozomal enzimler aracılığıyla gerçekleşen ilaç metabolizmasını etkilemesi, bitkisel ürün-ilaç etkileşimine bağlı ters etkileşimin ortaya çıkması ve direkt toksik etkileri olması gibi metabolizma üzerine olan etkileri düşünüldüğünde bu ürünlerin kontrollü kullanılması önerilmektedir ⁽¹⁹⁾.

İlaçlar ile Etkileşime Giren Bazı Bitkiler

Bitkisel ürünlerin birlikte kullanıldıkları ilaçlarla olan etkileşimlerine bağlı olarak ortaya çıkan yan tesirleri yanı sıra kardiyak, pulmoner, renal, hematolojik, endokrin sistem üzerinde direkt toksik etkileri de ortaya çıkabilmektedir ⁽²⁰⁾. Çeşitli ilaçlar ile etkileşime girdiği bildirilen bazı bitki ekstraktları ve etkileşim sonucu oluşan klinik yan etkiler aşağıda kısaca tartışılmıştır.

St. John's Wort/Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) ve İlaç Etkileşimi

Hafif ve orta derecedeki depresyonun kısa süreli tedavisinde kullanılmaktadır. Farmakolojik aktivitesi yapısında bulunan hiperisin ve hiperforinden gelmektedir. Sarı kantaronun kullanımında en önemli sorun, birlikte kullanılan diğer ilaçların metaboliz-

masını önemli ölçüde etkileme/değiştirme potansiyeline sahip olmasıdır. Sarı kantaron nöronlarda serotonin, noradrenalin ve dopamin geri alımını bloke eder ⁽²¹⁾ ayrıca günümüzde kullanılan birçok ilacın metabolizmasını gerçekleştiren CYP3A4 mikrozomal enzimleri üzerinde indükleyici etki gösterir ⁽²²⁾.

Sarı kantaronun P-gp'yi indüklediği; bunun sonucunda da ilaçların absorpsiyonunu engelleyerek etkilerini azalttığı gösterilmiştir. P-gp'nin inhibisyonu ise ilaçların absorpsiyonunu artırarak etki gösterdikleri yerlerde toksisitenin ortaya çıkmasına neden olur. Vinblastin, ketokonazol, ranitidin, kinidin, eritromisin, verapamil, diltiazem, indinavir P-gp transport sisteminin fonksiyonundan etkilenen ilaçlara örnek olarak verilebilir ⁽²³⁾.

Sarı kantaron klaritromisin, benzodiazepin, siklosporin, diltiazem, atorvastatin, estradiol, sildenafil, indinavir, digoxin, matinib gibi metabolizması CYP3A4 enzimi üzerinden gerçekleşen ilaçların plazma düzeyini düşürür. CYP3A4 enziminin substratı olabilecek ilaçların (alfentanil, midazolam, lidokain, kalsiyum kanal blokörleri, serotonin reseptör antagonistlerinin) plazma konsantrasyonunu azaltır ⁽²¹⁾. Varfarinin metabolizması için önemli olan ve varfarinin antikoagülan etkisini azalan Sitokrom P450C9 enzimini indükler ^(21,24).

SSRI ve MAO inhibitörü ilaçlar ile birlikte sarı kantaron etkileşimi sonucu "Serotonin Sendromu" oluşabilir. 5HT1A reseptör aşırı uyarılması ile beyinde serotonin birikir ⁽²²⁾. Yaşlı bireylerde sarı kantaron ve sertralin ile nefazodone birlikte kullanıldığında santral serotonerjik sendroma neden olmaktadır ⁽²⁵⁾.

Kava Bitkisi (*Piper methysticum*) ve İlaç Etkileşimi

Anksiyete, stres, huzursuzluk, baş ağrısı, epilepsi, solunum yolu enfeksiyonu ve üriner yol enfeksiyonları tedavisinde kullanılmaktadır. Farmakolojik etken maddesi kavalactone ve kavapyronlardır (kawain, dihydrokawain, methysticin, and dihydro-methysticin) ⁽²²⁾.

Kava bitkisi birçok mikrozomal enzimin inhibisyonuna yol açarak bu enzimler üzerinden metabolize olan ilaçların plazma düzeylerinin yükselmesine neden olur ⁽²²⁾. Vücutta çeşitli serebral fonksiyonlar üzerine etki eder. GABA reseptörünü bağlar, noradrenalin ve dopamin inhibisyonunu artırıcı, monoamin oksidaz B (MAO) inhibisyonu, sodyum iyon kanal reseptörünü bağlayıcı etki gösterir ⁽²⁶⁾.

Kava ve kavalactone CYP3A4 enzimini inhibe etmektedir. Kava/kavalakton, CYP2C9 enzimini inhibe etmektedir. Hexobarbital gibi barbitüratlar CYP2C9 enzimi ile metabolize olmaktadır. Kava ve barbitürat alımı bütirat emilimini inhibe etmektedir ⁽¹⁴⁾. Kava bitkisi Levodopa ile kullanıldığında Levodopanın etkinliğini azaltmaktadır ⁽²²⁾.

Milk Thistle/Devedikeni Sütü (Silybum Marianum) ve İlaç Etkileşimi

Karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu olarak ve prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Etken maddesi flavolignan, silymarin ve silybin (% 70)'dir. Milk thistle sütü, CYP mikrozomal enzimler ile etkileşerek bitkisel besin-ilaç etkileşimi oluşturabilir. CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak bu enzimlerin aktivitesini inhibe edebilir ⁽²⁸⁾. Silmarin, Karaciğer CYP2C9 enzimini inhibe etmektedir. Losartan ve milk thistle kullanımını sonucu CYP2C9 - bağımlı metabolit oranı düşürmektedir ⁽²⁹⁾.

Ginkgo (Ginkgo Biloba) ve İlaç Etkileşimi

Nörodejeneratif hastalıklar, tinnitus, vertigo, glaukom, periferik vasküler hastalıklar, kognitif hastalıkların ve Alzheimer'in tedavisinde kullanılmaktadır. Etken maddesi terpenoidler ve flavanoidlerdir ^(14,30). Ginkgo'nun içinde bulunan terpenoidlerin biyoyararlanımının yüksek olup, trombosit - aktive edici faktörü inhibe ederek kanamalara neden olmaktadır. Ginkgo, CYP4A3 enzim aktivasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca gama-aminobütirik asit (GABA) antagonisti olarak da hareket edebilmektedir ⁽³¹⁾.

Ginseng (Panax ginseng) ve İlaç Etkileşimi

Ginseng, Asya Ginseng ve Amerikan ginseng olarak ikiye ayrılmaktadır. Taksonomik açıdan benzerdirler fakat yapılarında bulunan ginsenoidler ve biyolojik aktiviteleri açısından birbirlerinden farklıdır ⁽³²⁾. Farmakolojik etkilerin çoğunu yapısında bulunan ginsenoidler aracılığı ile yapar. Ginsenoidler ilaç metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzim sisteminde CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerini baskılamaktadır ⁽²²⁾.

Amerikan Ginseng ve warfarin birlikte kullanıldığında warfarinin etkinliğini azaltmakta ⁽³²⁾, antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise hipoglisemi riskini artırmaktadır ⁽³³⁾. Tip 2 diyabetli hastalarda 8 haftadan uzun süre kullanıldığında açlık kan şekeri ve HbA1c seviyesini düşürücü etkiye sahip olduğu fakat tokluk kan şekeri hızlı şekilde düşürdüğü için hipoglisemi ataklarına neden olabildiği saptanmıştır ⁽³³⁾.

Licorice/Meyan Kökü (Glycyrrhiza Glabra) ve İlaç Etkileşimi

Solunum ve sindirim sorunlarında, karaciğer hastalıkları ile diyabette kullanılmaktadır. Farmakolojik etkisi glisirhizin aracılığı ile olmaktadır. Sitokrom enzimlerinden olan CYP3A4 ve CYP2D6 enzimini inhibe etmekte, Tiazid ve loop diüretikler ile kullanıldığında da hipopotasemiye ve kalp durmasına neden olabilmektedir. Elektrolit değişikliklerine neden olabileceğinden licorice kullanımı sırasında EKG değişiklikleri görülebilmektedir ⁽³⁴⁾.

Valerian/Kedi Otu (Valeriana officinalis) ve İlaç Etkileşimi

Uykusuzluğa karşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Sinir hastalıkları, antispazmodik, gaz giderici ve hafif analjezik özellik göstermektedir. Farmakolojik etkisini içerdiği seskuiterpenler (valerenik asit) aracılığı ile yapmaktadır. Valerian, gama aminobütirik asit (GABA) ile etkileşime girmekte, GABA reseptörlerine bağlanarak enzim sistemini inhibe et-

mektedir. GABA nörotransaminasyonunu arttırarak uyku ve sedasyona neden olmaktadır ⁽³⁵⁾. Sitokrom P450 sisteminde CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri üzerine indükleyici etki göstermekte ve ilacın metabolitlerine yıkılımını arttırarak karaciğerde toksisiteye neden olmaktadır ⁽³⁶⁾. Bunun sonucunda, ilaç metabolizması üzerine sitokrom enzim aktivitesini değiştirebilmektedir ⁽³⁷⁾.

Ekinezya Purpurea ve İlaç Etkileşimi

Ekinezya ve ilaç etkileşimi ile ilgili bildirilen ekinezyaya özgü bir etkileşim bulunmamaktadır. Ancak, ekinezyanın doğal potansiyel bir immunostimulatör olması nedeni ile immunosupresifler ile eşzamanlı kullanımının kontraendike olduğu bazı çalışmalarda bildirilmektedir. Günümüze dek bu kontraendikasyona dair veriler yetersizdir ⁽³⁸⁾.

Yapılan bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda, ekinezyanın CYP3A4 veya CYP1A2'nin substratı ile potansiyel bir etkileşimin mevcut olduğu saptanmıştır, fakat bu potansiyel etkileşim yapılan klinik çalışmalarda desteklenememiştir ⁽³⁹⁾.

Sarımsak (*Allium sativum* L.)-İlaç Etkileşimi

Operasyonu takiben gelişen spontan kanamalar ile operasyon öncesinde tüketilen sarımsağın ilişkilendirildiği birkaç etkileşim mevcuttur ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Sarımsağın biyoorganik bileşenleri vasıtasıyla platelet agregasyonunu inhibe ettiği in vitro ^(43,44) ve in vivo ^(45,46) çalışmalarda gösterilmiştir. Daha sonra bunu takiben sarımsak ve warfarin arasındaki etkileşim tartışma konusu olmuştur.

Sarımsak, saquinivirin hepatik CYP3A4 metabolizmasını indükler ve ilacın plazma seviyesini düşürür. On sağlıklı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; bireylere 1.-4., 22.-25. ve 36.-39. günlerde günde 3 kez toplam 1200 mg saquinivir vermiştir. Beş-25. günlerde günde 2 kez sarımsak kapsülü (4.64 mg alicin ve 11.2 mg alin) verilmiştir. Sonuçta, saquinivirin plazma konsantrasyonu azalmış ve 10 günlük wash-out periyodunda seviyesinde artışlar meydana

gelmiştir. Bu sonu, hepatik CYP3A4 metabolizması veya p-glikoprotein mekanizmasının indüklenmesi sonucu saquinivir konsantrasyonunda azalmaların meydana gelmesi hipotezini doğrulamıştır. Öneri olarak da saquinivir tedavisi alan hastaların sarımsak ve sarımsak supplementlerinin tüketim düzeylerinin minimuma indirilmesi verilmiştir ⁽⁴⁷⁾.

Bitkiler ve İlaç Etkileşimi Riskinin Değerlendirilmesi

Bitkisel ürünlerin tedavide kullanımlarına ait bilgiler yüzyıllar boyu epidemiyolojik çalışmalar ile elde edilmiş olmakla beraber, yeterince farmakolojik çalışma yapılmamış, etki mekanizmaları, yan etkileri, ilaçlarla olan etkileşimleri deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Kısıtlı sayıdaki çalışmanın sonuçları arasında ise çelişkiler mevcuttur.

Birçok kişi, ilaç tedavisi ile eşzamanlı olarak çeşitli bitkileri de kullanmaktadır. Bu nedenle reçeteli ilaçlar ile bitkisel ürünlerin potansiyel etkileşimleri konusu oldukça önem taşımaktadır. Uzmanlar tarafından toksik sonuçlara neden olan ilaç-bitki etkileşimlerini minimize edebilmek için çeşitli stratejiler geliştirilmeli ve bu konuya oldukça önem verilmelidir ⁽⁴⁸⁾.

Fugh-Berman ve Ernst 2001 yılında bitki-ilaç etkileşimi olasılığı ile ilgili bir ölçek geliştirmiştir. Etkileşim olasılığı, her bir maddeye 1 puan verilmek üzere toplam 10 puanlı bir ölçek kullanılarak belirlenmiştir (Tablo 1). Ölçeğin uygulanması sonucun-

Tablo 1. Bitki-ilaç etkileşimi olasılığının değerlendirilmesi (Her madde 1 puandır)*.

1. Hastanın yaş, cinsiyet, medikal durum ile ilgili öykü verileri yeterlidir.
2. Yan etkiler (doz dikkate alınmalı) ile ilgili olarak gelişen hastalıklar ve sağlık sorunları ile ilgili tedaviler alınmaktadır.
3. Alınan diğer ilaçlara ve tedavilere ait bilgiler (doz dâhil) mevcuttur.
4. Etkileşim mekanizması yeterli bir şekilde tanımlanmıştır.
5. Kronoloji tamamlanmıştır.
6. İlacın yan etkilerinin gözlenmesi için geçen zaman sekansı mantıklıdır.
7. Açıkça ortaya konan alternatif açıklamalar hariç tutulmuştur/dışlanmıştır.
8. Yan etkiler doğru ve açık bir şekilde tanımlanmıştır.
9. Etkileşim ilaç bırakıldıktan sonra sona ermektedir.
10. Yeniden maruz kalınması sonucunda yan etkiler nüksetmektedir.

da 8-10 puan arasındaki sonuçlar “büyük ihtimalle/olasılıkla” 4-7 puan arasındakiler “olasılıkla”, 0-3 puan arasındakiler “etkileşim muhtemel değil” olarak değerlendirilmiştir⁽⁴⁹⁾.

Hastaların ilaç ve bitkisel ürün kullanımları ile ilgili medikal öyküleri dikkatli bir şekilde alınmalı; bitkiler ve bitkisel destekler ile birlikte ilaç kullanan hastalara rutin olarak yeni semptomlar gelişip gelişmediği denetlenmelidir. Potansiyel yan etkiler kayıt altına alınmalı, bitkisel tedavide daha öncelikli olarak medikal tedavi desteklenmelidir.

Ayrıca deneme safhasında olan ilaçlar ile bitkilerin etkileşimleri de tanımlanmalıdır. Yeni bir ilaç geliştirilirken;erken safhada o ilacın diğer ilaçlar ile olan etkileşimleri, ilaç-bitki etkileşimleri ve ilaç-CYP etkileşimleri; in vivo - in vitro ve klinik çalışmalar ile saptanmalıdır⁽⁵⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-1575. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.18.1569>
2. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-344. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.3.337>
3. EMEA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations. 2006. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/10461305en.pdf> Accessed on:December 15, 2012.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
5. Ajayi FO, Sun H, Perry J. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1093-101.
6. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp* 2007;282:154-72, 212-218. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470319444.ch11>
7. Schilter B, Andersson C, Anton R, et al. Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. *Food Chem Toxicol* 2003;41:1625-49. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(03\)00221-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(03)00221-7)
8. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. Adverse event reporting for dietary supplements: an inadequate safety valve 2001 Available from: <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-00-00180.pdf> Accessed on:December 12, 2012.
9. Barnes J, Mills SY, Abbot NC, et al. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:496-500. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00715.x>
10. Bacchini M, Cuzzolin L, Camerlengo T, et al. Phytotherapeutic compounds: the consumer-pharmacist relationship. *Drug Saf* 2008;31(5):424-7. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200831050-00008>
11. Brazier NC, Mitchell AH, Levine MD. Understanding drug-herb interaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:427-30. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.870>
12. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06457-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06457-0)
13. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: Human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev* 2002;34:83-448. <http://dx.doi.org/10.1081/DMR-120001392>
14. Venkataramanan R, Komoroski B, Strom S. In vitro and in vivo assessment of herb drug interactions 2006;78:2105-2115.
15. Allen SW, Mueller L, Williams SN, et al. The use of a high-volume screening procedure to assess the effects of dietary flavonoids on human CYP1A1 expression DMD. 2001;29:1074-1079.
16. Goodwin B, Redinbo MR, Kliever SA. Regulation of CYP3A gene transcription by the pregnane X receptor. *Pharmacol Toxicol* 2002;42:1-23.
17. Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:333-338. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02759.x>
18. Matic M, Mahns A, Tsoli M, et al. Pregnane X receptor: promiscuous regulator of detoxification pathways 2007;39:478-483.
19. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-344. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.3.337>
20. Tovar RT, Petzel RM. Herbal Toxicity 2009;55:592-641.
21. Görün MS, Süzer Ö. Bitkisel İlaçlar. Süzer Farmakoloji, Klinisyen Tıp Kitapevleri (3. Baskı), İstanbul; 2004;533-539.
22. Aydos R. Hoşgörülle Gelen Felaket: Bitkisel Ürün-İlaç Etkileşimleri. Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu 2011;54.
23. Engdal S, Klepp O, Nilsen OG. Identification and exploration of herb-drug combinations used by cancer patients. *Integr Cancer Ther* 2009;8:29-36. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735408330202>
24. Mills E, Montori VM, Wu P, et al. Interaction of St John's Wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ* 2004;329:27-30. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7456.27>
25. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol*

- 2002;16:401.
<http://dx.doi.org/10.1177/026988110201600420>
26. **Block KI, Gyllenhaal C, Mead MN.** Safety and efficacy of herbal sedatives in cancer care. *Integr Cancer Ther* 2004; 3:128-148.
<http://dx.doi.org/10.1177/1534735404265003>
 27. **Mathews JM, Etheridge AS, Black SR.** Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavalactones. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1153-1157.
<http://dx.doi.org/10.1124/dmd.30.11.1153>
 28. **Sridar C, Goosen TC, Kent UM, et al.** Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2004;32:587-594.
<http://dx.doi.org/10.1124/dmd.32.6.587>
 29. **Han Y, Guo D, Chen Y, et al.** Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:585-591.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-009-0624-9>
 30. **Pal D, Mitra AK.** MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sciences* 2006;78:2131-2145.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.010>
 31. **Huang SH, Duke RK, Chebib M et al.** Ginkgolides, diterpene trilactones of Ginkgo biloba, as antagonists at recombinant alpha1beta2gamma2L GABA receptors. *Eur J Pharmacol* 2004; 28:494(2-3):131-8.
 32. **Vaes LP, Chyka PA.** Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann-Pharmacother* 2000;34:1478-82.
[http://dx.doi.org/10.1345/1542-6270\(2000\)034<1478:IO WWGG>2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1345/1542-6270(2000)034<1478:IO WWGG>2.0.CO;2)
 33. **Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z et al.** Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20:370-380.
<http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2001.10719170>
 34. **Upton R, Romm A.** Guidelines for Herbal Medicine Use. *American Herbalists Guild* 2001; 75-96.
 35. **Houghton PJ.** The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51:505-512.
<http://dx.doi.org/10.1211/0022357991772772>
 36. **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* 2006;100:23-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00011.x>
 37. **Gonzalez FJ.** Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 2005;569:101-110.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.04.021>
 38. **Blumenthal M.** The ABC Clinical Guide to Herbs. American Botanical Council, (Senior Ed.) Austin, TX, 90,200.
 39. **Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al.** The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004;75(1):89-100.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2003.09.013>
 40. **Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, et al.** Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery* 1990;26(5):880-882.
<http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199005000-00026>
 41. **Burnham BE.** Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995;95(1):213.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006534-199501000-00060>
 42. **German K, Kumar U, Blackford HN.** Garlic and the risk of TRUP bleeding. *British Journal of Urology* 1995;76(4):518.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07766.x>
 43. **Ariga T, Tsuj K, Seki T, et al.** Antithrombotic and antineoplastic effects of phyto-organosulfur compounds. *Biofactors* 2000;13(1-4):251-255.
<http://dx.doi.org/10.1002/biof.5520130138>
 44. **Briggs WH, Xiao H, Parkin KL, et al.** Differential inhibition of human platelet aggregation by selected allium thiosulfates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000;48(11):5731-5735.
<http://dx.doi.org/10.1021/jf0004412>
 45. **Rahman K, Billington D.** Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits adp-induced platelet aggregation in humans. *Journal of Nutrition* 2000;130(11):2662-2665.
 46. **Steiner M, Li W.** Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose-finding study on the effects of age on platelet functions. *Journal of Nutrition* 2001;131(3):980-984.
 47. **Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al.** The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34(2):234-238.
<http://dx.doi.org/10.1086/324351>
 48. **Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS.** Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001;286(2):208-16.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.2.208>
 49. **Fugh-Berman A, Ernst E.** Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001;52(5):587-595.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01469.x>
 50. **Mary LC, Melanie AJ, Pedro I.** Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sciences* 2006;78:2146-2157.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.009>