

## Clavis Panax kullanımı sonrası gelişen akut koroner sendrom

### Two cases of acute coronary syndrome after intake of Clavis Panax

Dr. Aslı İnci Atar, Dr. Okan Er, Dr. Abdullah Güven, Dr. Beyhan Eryonucu

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet**–Aterosklerotik kalp hastalığı günümüzde epidemik halini almıştır. Ölüm ve hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biri durumundadır. Bu nedenle hastalığı kontrol altına almak veya iyileştirmek amacıyla birçok yol denenmekte, bilimsel yöntemlerden başka alternatif tıp yöntemlerine de sıklıkla başvurulmaktadır. Ancak, bitkisel gıda takviyeleri ve bitki kökenli maddelerin etkin dozları, metabolizmaları, ilaç etkileşimleri ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu yazıda, akut miyokart enfarktüsü (ME) ile başvuran iki hasta sunuldu. İlk hasta akut inferior ME ile hastaneye kabul edildikten sonra, primer perkütan koroner girişime (PKG) alınarak sağ koroner artere (RCA) stent yerleştirildi. Sol ön inen arterde (LAD) %50 darlık saptandı. Klinik izleminde atipik göğüs ağrılı olan hasta 6 ay sonra ST yükselmesi ME (NSTEMI) ile yatırıldı. Koroner anjiyografide RCA'da stent restenozu, LAD'de trombotik %90 darlık saptandı. Hasta cerrahi revaskülarizasyona yönlendirildi. İkinci olgu akut inferior ME ile kabul edildi ve tıkalı sirkumfleks artere PKG uygulandı. Hasta 2 ay sonra NSTEMI ile başvurdu, stent restenozu ve diğer lezyonlarında ilerleme saptandı, cerrahi revaskülarizasyon önerildi. Her iki hastanın da piyasada Clavis Panax adıyla satılan, içeriğinde panax ginseng, çoban çökerten (*Tribulus terrestris*) ve yulaf olan ürünü kullandıkları öğrenildi. İnsanlarda ilaç etkileşimleri ve yan etkileri konusunda bilgi olmayan bitkisel karışımların kullanımı ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Summary**–Atherosclerotic cardiovascular disease is an epidemic in today's world. It is one of the most common causes of hospitalization and death. Therefore, remedies to control or heal the disease are continuously sought. In addition to scientifically researched therapies, patients frequently utilize alternative medicine. However, effective and toxic doses, metabolisms, and drug interactions of the herbs and herbal nutrition supplements are largely unknown. Herein, we present two cases with acute coronary syndrome. The first case was admitted with a diagnosis of acute inferior myocardial infarction (MI) and a stent was implanted to the occluded right coronary artery (RCA). There was a 50% stenosis in his left anterior descending artery (LAD). He was admitted with a diagnosis of non-ST elevation MI (NSTEMI) 6 months later. In the coronary angiogram, there was stent restenosis in RCA, the lesion in LAD had become thrombotic and progressed to a stenosis of 90%. He was referred to surgical revascularization. The second case was admitted for acute inferior MI and a stent was implanted to the occluded circumflex artery. Two months later, he was hospitalized for NSTEMI. Progression of coronary plaques to stenosis and stent restenosis was detected and he was referred to surgical revascularization. Both patients used the product sold as Clavis Panax, which contains panax ginseng, tribulus terrestris, and oat, after their first coronary intervention. Intake of a mixture of plant extracts may have serious consequences in humans as drug interactions and side effects are unknown.

Aterosklerotik kalp hastalığı günümüzde epidemik halini almıştır. Ölüm ve hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biri durumundadır.<sup>[1]</sup> Kolesterol yüksekliği, sigara, hipertansiyon, aile öyküsü gibi geleneksel risk faktörleri ateroskleroz riskini öngörmeye yetersiz kalabilmektedir. Bazı hastalarda, koroner arter hastalığı tanısı konduktan haftalar veya aylar gibi çok kısa bir süre içinde ko-

roner arterlerdeki lezyonlar ilerlemektedir. Sistemik lupus eritematozus, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği etyolojik neden olarak gösterilmişse de aniden ortaya çıkan hızlanmış aterosklerozun

#### Kısaltmalar:

CP	Clavis Panax
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LAD	Sol ön inen arter
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Primer perkütan girişim
RCA	Sağ koroner arter

Geliş tarihi: 04.04.2012 Kabul tarihi: 15.05.2012

Yazışma adresi: Dr. Aslı İnci Atar, Fatih Üniversitesi Hastanesi, Alparslan Türkeş Cad., No: 57, 06510 Emek, Ankara.

Tel: +90 312 - 203 52 30 e-mail: asliatar@gmail.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

patofizyolojisi açıklanamamıştır.<sup>[2-4]</sup> Koroner arter hastalığını kontrol altına almak veya iyileştirmek amacıyla birçok yol denenmekte, bilimsel yöntemlerden başka alternatif tıbbi yöntemlere de sıklıkla başvurulmaktadır.

Bu yazıda, koroner arterlerindeki lezyonları bir kaç ay içinde hızla ilerleyen iki olgu sunuldu.

### OLGU SUNUMU

**Olgu 1-** Kırk yedi yaşında erkek hasta ilk olarak akut inferiyor miyokart enfarktüsü (ME) ile başvurdu. Fizik muayenesi normaldi. Biyokimya parametrelerinden HDL-kolesterolu düşük, LDL-kolesterolu yüksekti, diğer parametreler normal sınırlardaydı (Tablo 1). Hastanın sigara, alkol alımı, koroner arter hastalığı aile öyküsü ve bilinen sistemik hastalığı yoktu.

Primer perkütan girişim işlemi için anjiyografi laboratuvarına alınan hastanın sol ana koronerinde plak, sol ön inen arterde %50-60 darlık, sirkumfleks (Cx) arterde plak, 1. optus marjinalde (OM1) %70 darlık saptandı (Şekil 1a, c).

Sağ koroner arter sağ ventrikül dalı sonrası tam tıkalı olarak bulundu (Şekil 1e). RCA'ya çıplak metal stent (Gazelle 4.0 x 23 mm) yerleştirildi (Şekil 1f). LAD proksimalinden başlayan uzun bir segmentteki %50-60 darlık yapan lezyon için fraksiyonel akım rezervi (FFR) incelemesi önerildi, ancak hasta ek tetkiki kabul etmedi. Ekokardiyografide EF %55, sol ventrikül posteriyor ve inferiyor duvarlarının bazali hipokinetik olarak izlendi.

Tedavisi metoprolol (25 mgr/gün), ramipril (2.5 mgr/gün), klopidogrel (75 mgr/gün), asetil salisilik asit (100 mgr/gün) ve fenofibrat (250 mgr/gün) olarak düzenlendi.

Hasta eve gönderildikten 13 gün sonra atipik göğüs ağrısı yakınmasıyla başvurdu. EKG ve kardiyak enzimleri normal bulundu. Birkaç kez benzer yakınmalarla başvuran hastaya PKG'den 4 ay sonra efor testi yapıldı ve submaksimal negatif bulunarak tıbbi tedavi ile izleme devam edildi. PKG'den 6 ay sonra tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastanın troponin I değerinin 0.134 ng/ml bulunması üzerine ST yükselmesi ME (NSTEMI)

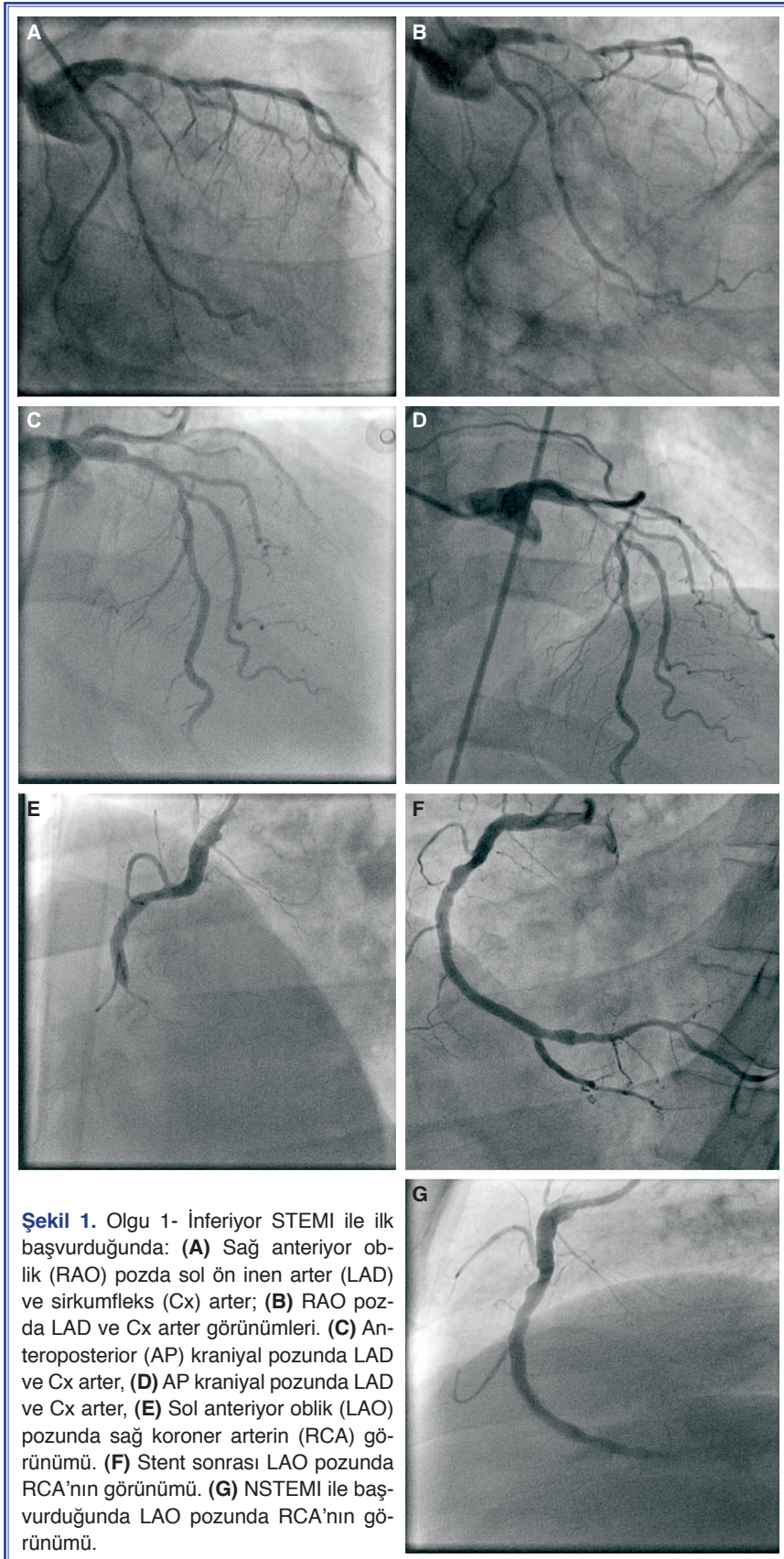
**Tablo 1. Olguların laboratuvar verileri**

Biyokimyasal özellikler	Olgu 1	Olgu 2
Glukoz (mg/dl)	81	80
Üre (mg/dl)	29	37
Kreatinin (mg/dl)	0.93	1.01
Ürik asit (mg/dl)	7.99	4.53
AST (U/l)	16	19
ALT (U/l)	16	18
Albümin (gr/dL)	4.13	4.63
Total kolesterol (mg/dl)	204	177
HDL-kolesterol (mg/dl)	<b>29</b>	<b>28</b>
LDL-kolesterol (mg/dl)	113	102
Trigliserid (mg/dl)	<b>307</b>	<b>253</b>
Hemoglobin (gr/dl)	13.6	13.9
Lökosit (/L)	5200	10000
Trombosit (/L)	182000	166000
C-reaktif protein (mg/l)	1.91	2.02
D-dimer (µg/ml)	0.17	0.26
Sedimentasyon (mm/saat)		2
INR		1.2
aPTT (sn)		33.8
Folik asit (ng/ml)		<b>4.64</b>
Vitamin B12 (pg/ml)		312
Lipoprotein (a) (mg/dl)		6.73
Anti nükleer antikor (İFA)		(-)
Homosistein (µmol/L)		<b>22.8</b>

tanısı ile tekrar KAG planlandı.

Sol ana koronerin plaklı, LAD proksimalde önceki KAG'de %50-60 olarak izlenen lezyonun trombotik ve %90 daralmış olduğu görüldü (Şekil 1b, d). OM1'de daha önce %70 olan darlığın %90'a ilerlediği izlendi (Şekil 1b, d). RCA proksimalde, daha önceki KAG'de olmayan, %40 darlık vardı. Orta segmentteki stent açıktı. Distalde %70 darlık yaratan yeni bir lezyon izlendi (Şekil 1g). İntrakoroner nitrat verilmesi sonrası lezyonlarda değişiklik olmadığı görüldü. Konsey sonucunda hastaya cerrahi revaskülarizasyon önerildi.

Hastanın detaylı sorgulaması sonucunda ilk KAG sonrasında ilaç tedavisine ek olarak "Clavis Panax" isimli ürünü doktor tavsiyesi dışında günde tek doz olarak kullandığı öğrenildi.

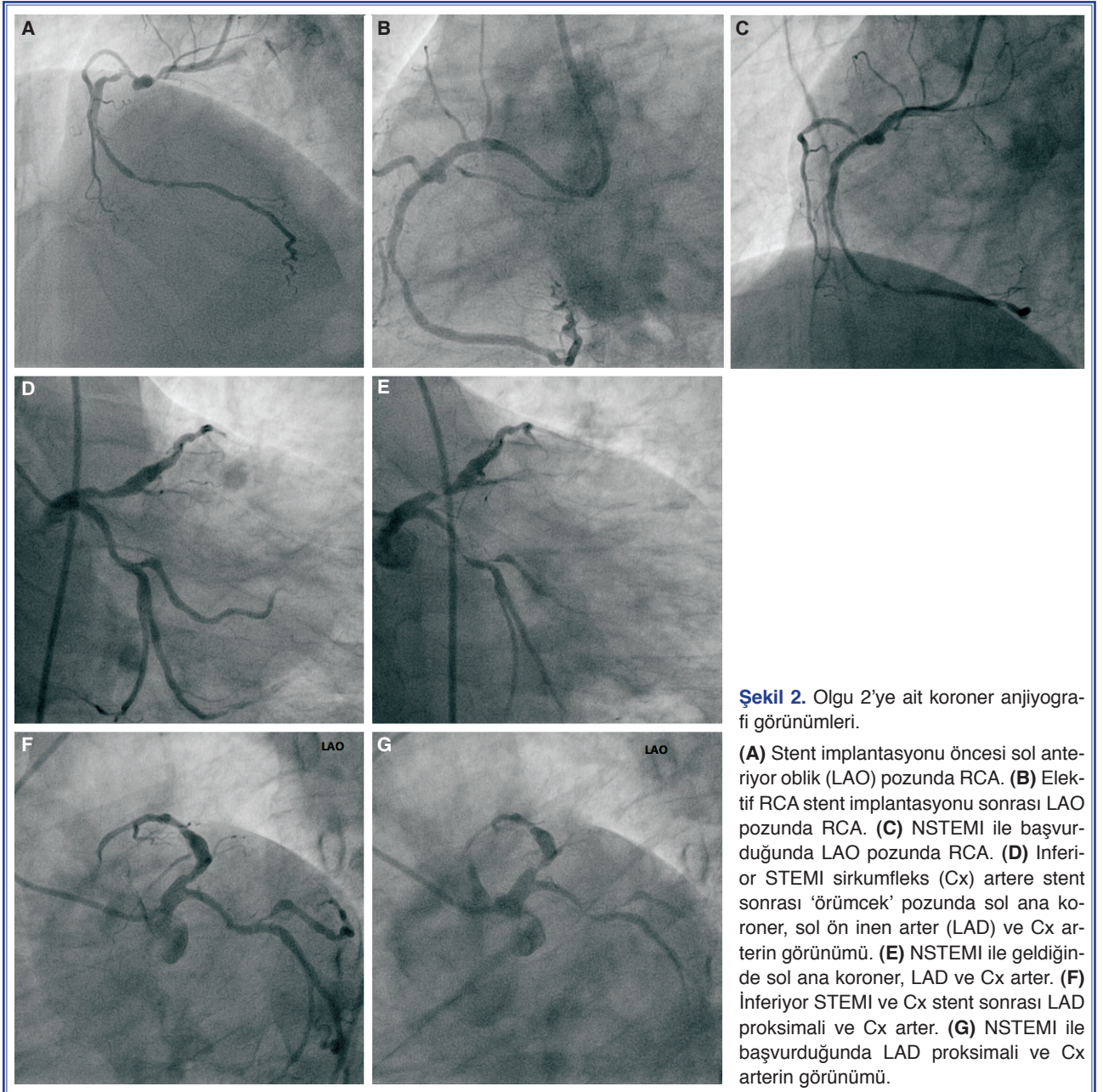


**Olgu 2-** Elli altı yaşında erkek hasta tipik göğüs ağrısı ile acil servise başvurdu. EKG’de akut inferior ME saptandı. Hastanın fizik muayenesi normaldi, bilinen sistemik hastalığı yoktu. Sigara dışında koroner arter hastalığı risk faktörü yoktu. Biyokimya parametrelerinden HDL-kolesterolü düşük, LDL-kolesterolü yüksek, diğer özellikler normal sınırlardaydı (Tablo 1).

Primer PKG için laboratuvara alınan hastanın sol ana koroner arteri normal, LAD’inde %50 dar-

lık mevcuttu, proksimal segmenti ektazik, sonrası yaygın plaklı, Cx proksimal segmentinden itibaren tam tıkalıydı. RCA proksimal segmentinde %80 darlık sonrası ektazi, distal bölgede uzun bir segmentte %90 darlık izlendi (Şekil 2a). Cx’deki tam darlık açıldıktan sonra OM2’de osteal %90, ortasında %90 lezyon saptandı. Cx artere çıplak metal stent yerleştirilerek tam açıklık sağlandı (Gazelle® 3.5x15 mm) (Şekil 2d, f).

İşlem sonrası ekokardiyografi yapılan hastada



sol ventrikül hipertrofisi, hafif triküspit yetersizliği ve sol ventrikül posterolateral ve inferobazal duvarlarda hipokinezi izlendi. EF %53 bulundu.

Hastanın ilaç tedavisi metoprolol (50 mgr/gün), ramipril (2.5 mgr/gün), klopidogrel (75 mgr/gün), asetil salisilik asit (100 mgr/gün) ve fenofibrat (267 mgr/gün) olarak düzenlendi. RCA'daki lezyonlara 1 ay sonra girişimde bulunulması planlandı.

Bir ay sonraki anjiyografide lezyonlarda değişiklik olmadığı görüldü. RCA proksimale ilaç kaplı stent (Biomatrix® 2.5x24 mm), distaline çıplak metal stent (Driver® 2.5x24 mm) yerleştirildi (Şekil 2b). Tam açıklık sağlandı.

İki ay sonra göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hasta NSTEMI tanısı ile yatırıldı. Tekrarlanan KAG'sinde:

Sol ana koroner plaklı, LAD osteal %99 (önceki KAG'de %50 darlık), proksimal ektazi, sonrası yaygın plak ve %50 darlık (Şekil 2e, g), Cx proksimal stenti açık, stent içi %90 darlık, OM2 osteal %90 darlık (Şekil 2e, g). RCA proksimal stenti açık, sonrası ektazi, distalde stent içi %99 darlık izlendi (Şekil 2c).

Intrakoroner nitrat verilmesi sonrası lezyonlarda değişiklik olmadı. Hastaya cerrahi revaskülarizasyon önerildi.

Hastanın hızlı lezyon ilerlemesinin altında yatan başka bir hastalık varlığının araştırılması için fizik muayenesi ayrıntılı tekrarlandı. Ksantoma, ksantelazma, arkus kornea izlenmedi, romatolojik, enflamatuvar bir sorun saptanmadı. Biyokimya tetkiklerinde trombofil saptanmadı. Sadece homosistein düzeyi yüksek bulundu. Hastanın önerilen ilaç tedavisine devam ettiği, ek olarak ilk PKG sonrası günde bir doz CP doktor tavsiyesi dışında kullanmaya başladığı öğrenildi.

## TARTIŞMA

Sunulan iki olguda da beklenen ateroskleroz ilerlemesinin çok hızlandığı ve intrakoroner çıplak metal stentlerde hızla restenoz geliştiği, girişimde bulunulmamış olan koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların çok kısa sürede ilerlediği görüldü. Girişim yapılmış koroner arterlerde lez-

yon ilerlemesi ve stent içi restenoz birçok nedene bağlı olarak sıklıkla görülebilirken, dokunulmamış koroner arterlerdeki lezyonların bu kadar hızlı ilerlemesi nadirdir. İlk hastada hiçbir ek risk faktörü saptanamazken, ikinci hastada homosistein düzeyi yüksek bulundu. Her iki hastanın da ortak özelliği PKG'den hemen sonra CP adlı, bitkisel gıda takviyesi olarak satılan ürünü kullanmalarıydı.

Panax ürünün "panax ginseng" ekstresi, çoban çökerten ve yulaf karışımı olduğu sertifikasında belirtilmekte, ancak bunların tam dozları ve oranları ifade edilmemektedir. "Panax", ginsengin botanik ismidir. Çok yıllık otsu bir bitki olan ginsengin birçok türü vardır ve uzak doğuda şifa amaçlı yüzyıllardır kullanılmaktadır. Değişik panax türleri ile sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda anti-aterosklerotik etkileri olduğuna, trombosit adezyonunu azalttığına ve lipid metabolizmasında olumlu etkileri olduğuna dair veriler elde edilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Ancak, insanlar üzerinde yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu bitkilerin günlük dozu bilinmediği gibi ilaç etkileşimleri hakkında da kesin veri yoktur. Literatürde olgu sunumu olarak bildirilen birçok etkileşim vardır. Örneğin, panax ginsengin kandaki varfarin konsantrasyonunu azalttığı, fenelzin ile birlikte kullanımının mani ataklarının gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Literatürde bitkisel ilaçlar, bitki ekstraktları veya gıda takviyeleri ile ilgili hızlanmış ateroskleroz olgusu bildirilmemiştir.

Bazı kalıtsal hastalıklarda genç yaşta ortaya çıkan ve çok hızlı ilerleyen bir ateroskleroz süreci izlenmektedir. Bu hastaların çoğunda sitosterolemi veya ailevi heterozigot hiperkolesterolemi gibi kalıtsal lipoprotein metabolizması bozuklukları gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Ancak, bu hastalıklarda fizik muayenede diyagnostik ksantomata izlenir. Akut transplant organ rejeksiyonlarında, hızlanmış ateroskleroz izlenmiştir.<sup>[4]</sup> HIV enfeksiyonu artmış kardiyovasküler olay sıklığı, akselere ateroskleroz ve vaskülopati ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Sistemik lupus eritematozus, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği olan akselere ateroskleroz olguları bildirilmiştir. Ancak, örneğin lipoprotein (a) düzeyinde yükselme akut değildir, uzun süredir lipoprotein (a) düzeyi yüksek olan bir bireyde

aniden aterosklerozun hızlanmasına neyin neden olduğu açıklanamamıştır.

Bizim hastalarımızda fizik muayenede kalıtsal dislipidemi bulgusu olmadığı gibi tanıyı destekler laboratuvar bulgusu da yoktu.

Artmış protrombotik durum kardiyovasküler olay sıklığını artırmaktadır. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu protrombotik durumda belirleyici rol oynar. Birçok yiyecek ve bitkisel maddenin pıhtılaşma sürecine etki edebildiği bilinmektedir, örneğin kannabinoidler sıçanlarda anti-koagülan etki gösterirken bazı pirinç türleri arteriyel tromboza eğilim yaratmaktadır.<sup>[11,12]</sup> Oksidatif stres ve inflamasyon da kardiyovasküler hastalık sürecinde etkin rol oynamaktadır. Birçok bitkisel maddenin antioksidan özellikleri gösterilmiştir. Ancak, örneğin üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyanidin ekstresi düşük dozlarda antioksidan etki gösterirken yüksek dozlarda kardiyomiyositler üzerinde pro-oksidan toksisiteye yol açmaktadır.<sup>[13]</sup>

CP adlı ürünün etki mekanizması hakkında hiçbir veri yoktur. İçeriğindeki maddeler ile ayrı ayrı yapılmış deneysel çalışmalar vardır, ancak kombinasyon şeklinde verildiklerinde etkilerini gösteren çalışma yoktur. Ürünün kalp damarlarını nasıl açtığı üreticiler tarafından açıklanamamaktadır. Kullanan hastaların çoğu hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi veya koroner arter hastalığı için bir çok ilaç almaktadır. PKG yapılan hastalar için kritik önemi olan klopidogrel metabolizması üzerinde ürünün etkisi bilinmemektedir. Kliniğimizde karşılaştığımız bu olgular bize bu ürünün en azından bazı hastalarda aterosklerozu hızlandırabileceğini ve protrombotik bir duruma yol açabileceğini düşündürdü.

Birçok ülkede bitkisel gıda takviyelerinin, ilaç özelliği taşımayan maddelerin satışı çok sıkı kurallarla düzenlenmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalarla etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmamış hiçbir madde satışa sunulmamaktadır. CP adlı ürünün etkileri ve güvenilirliği konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442. [CrossRef]
2. López-Pedrerera C, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. J Biomed Biotechnol 2010;2010. [Epub 2010 Sep 26].
3. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol 2011;58:1025-33. [CrossRef]
4. Shimoyamada H, Fan J, Watanabe T, Nagata M. Accelerated atherosclerosis with apolipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein deposition in acute rejection of transplanted kidney: analogous to atherosclerosis. Clin Transplant 2002;16:35-9. [CrossRef]
5. Zhang YG, Zhang HG, Zhang GY, Fan JS, Li XH, Liu YH, et al. Panax notoginseng saponins attenuate atherosclerosis in rats by regulating the blood lipid profile and an anti-inflammatory action. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35:1238-44. [CrossRef]
6. Cui X, Sakaguchi T, Shirai Y, Hatakeyama K. Orally administered Panax ginseng extract decreases platelet adhesiveness in 66% hepatectomized rats. Am J Chin Med 1999;27:251-6. [CrossRef]
7. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Mallick S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004;141:23-7.
8. Vázquez I, Agüera-Ortiz LF. Herbal products and serious side effects: a case of ginseng-induced manic episode. Acta Psychiatr Scand 2002;105:76-8.
9. Katayama T, Satoh T, Yagi T, Hirose N, Kurita Y, Anzai T, et al. A 19-year-old man with myocardial infarction and sitosterolemia. Intern Med 2003;42:591-4.
10. Ceccarelli G, d'Ettore G, Mancone M, Francone M, Vullo V. Accelerated coronary atherosclerosis after execution of percutaneous coronary intervention in patient with HIV/HCV coinfection: case report and review of the literature. Cardiovasc Revasc Med 2011;12:262-5. [CrossRef]
11. Coetzee C, Levendal RA, van de Venter M, Frost CL. Anticoagulant effects of a Cannabis extract in an obese rat model. Phytomedicine 2007;14:333-7.
12. Naemura A, Ijiri Y, Kodama M, Honda Y, Yamamoto J. A rice variety (HYJA-Ri4) enhances arterial

- thrombus formation in an animal model of thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36:241-4.
13. Shao ZH, Vanden Hoek TL, Xie J, Wojcik K, Chan KC, Li CQ, et al. Grape seed proanthocyanidins induce pro-oxidant toxicity in cardiomyocytes. *Cardiovasc Toxicol* 2003;3:331-9. [\[CrossRef\]](#)

**Anahtar sözcükler:** Akut koroner sendrom; akut miyokart enfark-tüsü; ateroskleroz; bitkiler; kardiyovasküler ilaçlar/farmakoloji; panax/yan etki; saponinler.

**Key words:** Acute coronary syndrome; acute myocardial infaction; atherosclerosis; plants; cardiovascular agents/pharmacology; panax/adverse effects; saponins.