

Bitkisel karışım kullanan ve stent trombozu gelişen üç olgu: Bitkisel karışımlar dost mu, düşman mı?

Three case reports of the use of herbal combinations resulted in stent thrombosis: herbal combinations; friend or foe?

Dr. Mehmet Akif Vatankulu, Dr. Abdurrahman Tasal, Dr. Ercan Erdoğan, Dr. Ömer Göktekin

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Son yıllarda bitkisel karışımlarla oluşturulan tedavilerin dünyada ve ülkemizde de kullanımı ciddi boyutta yaygınlaşmıştır. Özellikle ateroskleroz ve tromboz üzerine etkili olduğu belirtilen içeriğinde *Tribulus terrestris* (TT), *Avena sativa* (AS) ve Panax Ginseng (PG) bulunan bitkisel karışımlar koroner arter hastaları tarafından kullanılmaktadır. Bu yazıda, antiagregan tedavilerle birlikte TT, AS ve PG'den oluşan bitkisel karışımı kullanmakta iken, başvurduğunda akut koroner sendrom tanısı konan üç koroner stentli olgu sunuldu. Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 45 yaşında erkek hastanın yapılan koroner anjiyografisinde, yaklaşık bir yıl önce sol ön inen arter lezyonuna uygulanmış olan stentin tam tıkalı olduğu görüldü. Stent içine balon işlemi uygulanarak tam açıklık sağlandı. İkinci hasta göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 53 yaşında kadın idi. Yapılan koroner anjiyografisinde üç ay önce uygulanan stentin tam tıkalı olduğu görüldü. Stent içi balon uygulanan damarda tam açıklık sağlandı. Üçüncü hasta ise göğüs ağrısı ile başvurdu. Yapılan koroner anjiyografisinde üç ay önce sirkumfleks artere uygulanan stent içi %98 darlık geliştiği görüldü. Bu hastaya da stent içi balon işlemi uygulandı. Üç hastanın da son üç aydır ikili antiagregan tedavilerine ek olarak içeriğinde TT, AS ve PG bulunan bitkisel karışımları kullandığı öğrenildi. Hastalar, ikili antiagregan tedavi ile beraber bu bitkisel karışımı kullanmalarını önerilerek çıkarıldı. Sonraki dört aylık takiplerinde herhangi problem gözlenmedi. İkili antiagregan tedavi altında iken gelişen stent trombozları hastaların eşzamanlı kullanmış oldukları TT, AS ve PG'nin klopidogrel ile etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmış olabilir.

Bitkisel karışımlar tarih öncesi çağlardan, günümüze kadar birçok hastalıkta tedavi amaçlı kullanılmışlardır. Bitkisel karışımların hastalıklardaki başarısı modern tedavi yöntemlerinin de temellerini oluşturmuştur. Günümüzde birçok ilacın temel ögesini bitkiler oluşturmaktadır. Tüm

Summary– Nowadays, herbal combinations are commonly used in Turkey and around the world. In particular, an herbal combination including *Tribulus terrestris* (TT), *Avena sativa* (AS), and Panax Ginseng (PG), which may be effective in treatment of atherosclerosis and thrombosis, is used by patients with coronary artery disease. In this paper, we will report three cases with coronary stents who were diagnosed with acute coronary syndrome while using this herbal combination of TT, AS and PG together with anti-aggregant medications. A 45-year-old man presented with chest pain and coronary angiography confirmed a total occluded stent in left anterior descending artery which was implanted a year ago. Balloon dilatation was performed to dilate the stent, resulting in full opening of the vessel. The second case, a 53-year-old woman, was admitted to the hospital with chest pain. Coronary angiography confirmed a total occluded stent, which had been implanted three months ago. A balloon was performed to dilate the stent and it was fully opened. The third case, a 62-year-old man, presented with chest pain. Coronary angiography was performed and there was a 98% stenosis of the circumflex stent, which was implanted three months ago. A balloon was performed to dilate the stent and it was fully opened. It was learnt that all three patients had used the same herbal combination (TT, AS and PG) with dual anti-aggregant therapy for three months ago to presentation in the clinic. Patients were discharged with the suggestion not to use this herbal combination with dual anti-aggregant therapy. There were no problems during the four month follow-up period. Stent thrombosis may be caused by interactions between herbal combination (TT, AS and PG) and clopidogrel in these patients under dual antiaggregant therapy.

bu olumlu etkileri ile beraber bilimsel kanıtlar ışığında oluşturulmayan bitkisel karışımların insan sağlığına ne tür etkileri olacağı tam olarak bilinmemektedir.

Kısaltmalar:

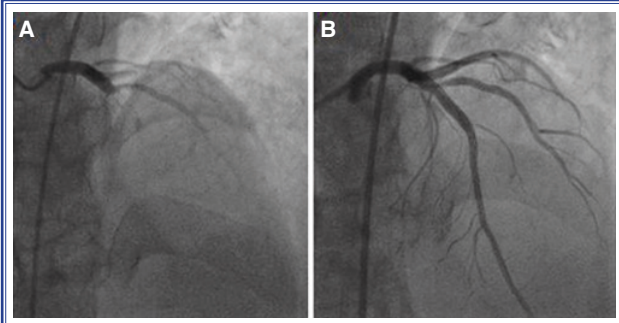
AS	<i>Avena sativa</i>
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
PG	<i>Panax ginseng</i>
TT	<i>Tribulus terrestris</i>

Geliş tarihi: 20.02.2012 Kabul tarihi: 27.04.2012

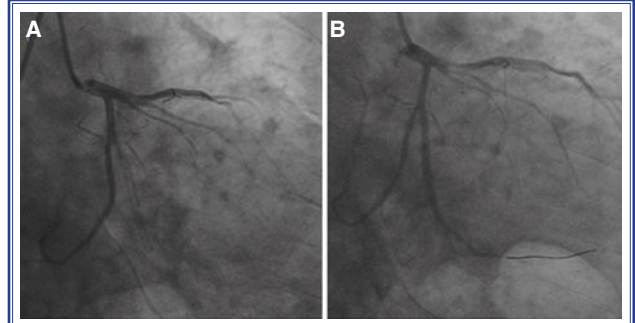
Yazışma adresi: Dr. Mehmet Akif Vatankulu, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34093 İstanbul.

Tel: +90 212 - 453 17 00 e-mail: vatankulu@hotmail.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği



Şekil 1. (A) Sol ön inen arter stent içi tam tıkalı olarak görülmekte. **(B)** Stent içi balon işleminden sonra tam açıklık sağlandı.



Şekil 2. (A) Sirkumfleks koroner arterin gelişmiş dalında stent içi tam tıkalı olarak görülmekte. **(B)** Balonlama işleminden sonra tam açıklık sağlandı.

Son yıllarda bitkisel karışımlarla oluşturulan tedavilerin dünyada ve ülkemizde de kullanımı ciddi boyutta yaygınlaşmıştır. Özellikle ateroskleroz ve tromboz üzerine etkili olduğu belirtilen içeriğinde *Tribulus terrestris*, *Avena sativa* ve *Panax ginseng* bulunan bitkisel karışımlar, koroner arter hastaları tarafından kullanılmaktadır.

Bu yazıda, antiagregan tedavilerle birlikte TT, AS ve PG'den oluşan bitkisel karışımı kullanmakta iken, akut koroner sendrom tanısı ile başvuran 3 koroner stentli olgu sunuldu ve bu karışımların içerikleri hakkında bilgi verildi.

OLGU SUNUMU

Olgu 1- Bir yıl önce sol ön inen arter proksimal lezyonuna stent takılan 45 yaşında erkek hasta göğüs ağrısı ile acil servise başvurdu. Akut koroner sendrom tanısı konulan hastanın koroner anjiyografisinde stentin tam tıkalı olduğu görüldü. Hastaya aynı seansta balon işlemi yapılarak tam açıklık sağlandı (Şekil 1). Hastanın antiagregan tedavisini (klopidogrel 75 mg, asetilsalisilik asit 100 mg) almakta iken son 3 aydır günde 2 doz TT, AS ve PG'den oluşan bitkisel karışımı tedavisine ilave ettiği öğrenildi. Tetkiklerinde herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu saptanmayan ve ek hastalık tespit edilemeyen hasta bitkisel karışımları kullanmaması önerilerek çıkarıldı. Hastanın sonraki dört aylık takiplerinde herhangi bir problem izlenmedi.

Olgu 2- Üç ay önce gelişmiş sirkumfleks dalına stent yerleştirilen 53 yaşında kadın hasta acil servise göğüs ağrısı şikayetiyle başvurdu. Kardiyak enzimlerde yükseklik tespit edilen hastanın koroner anjiyografisinde stent içi tromboz geliştiği gö-

rüldü (Şekil 2). Hastanın antiagregan (klopidogrel 75 mg, asetilsalisilik asit 100 mg) ilaçlarını düzenli bir şekilde aldığı ve beraberinde üç aydır düzenli olarak günde iki doz TT, AS ve PG'den oluşan bitkisel karışımı almakta olduğu öğrenildi. Stent içine balon anjiyoplasti uygulanan ve tam açıklık sağlanan hastada ek bir patoloji tespit edilmedi ve bitkisel karışımı kullanmaması önerilerek çıkarıldı. Hastanın sonraki takiplerinde herhangi bir problem saptanmadı.

Olgu 3- Üç ay önce sirkumfleks artere stent uygulanan 62 yaşında erkek hasta düzenli antiagregan tedavi (klopidogrel 75 mg, asetilsalisilik asit 100 mg) altında iken beraberinde düzenli olarak TT, AS ve PG'den oluşan bitkisel karışımı kullanmaya başlamış. Göğüs ağrısı şikâyeti ile tekrar başvuran hastanın koroner anjiyografisinde stent içi %98 darlığa yol açan lezyon tespit edildi. Balon işlemi ile tam açıklık sağlandı. Takiplerinde ek problem olmayan hasta bitkisel karışımı kullanmaması önerilerek çıkarıldı.

TARTIŞMA

Ateroskleroz, immün modülatör bileşenleri, immün hücreler ve kan lipitlerini de içeren kronik enflamatuvar bir süreçtir.^[1] LDL-kolesterol yükseklikleri de ateroskleroz gelişiminde güçlü risk faktörleridir. Aterosklerozda kan enflamatuvar işaretleycilerinin seviyeleri yüksek olarak beklenmektedir.^[2] Diğer taraftan aterosklerozun temelinde endotelial disfonksiyon yer almaktadır. Diyet alışkanlıkları ateroskleroz gelişiminde çok önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda özellikle batı tarzı beslenme alışkanlığının değiştirilmesine yönelik

ciddi çabalar söz konusudur.^[2] Diyet alışkanlıklarını değiştirmede istenilen başarıya ulaşamamasına rağmen, insanlar tarafından bitkisel karışımlar daha kolay tercih edilir diyet şekli olarak kabul edilmektedir. Bunlardan özellikle ülkemizde koroner ve periferik damar hastalarının kontrolsüz bir şekilde tercih ettiği TT, AS ve PG'den oluşan karışımlar bulunmaktadır.

TT'nin diğer adı Fructus tribuli'dir. "Zygophyllaceae" ailesindedir. Özellikle Uzak doğu ve Türkiyede birleşik veya tek başına kullanılmaktadır.^[3] TT'nin birçok aktif bileşeni (saponin) bulunmaktadır. Deri hastalıkları, karaciğer hastalıkları, diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, nefrolitiazis, mantar enfeksiyonları ve seksüel işlev bozukluğu gibi bir çok hastalıkta kullanılmaktadır. Kardiyovasküler alanda en başta özellikle böbrekte ACE aktivitesini azaltarak vazodilatör etkiyle tansiyon regülasyonunu yaptığına dair farelerde yapılan çalışmalar vardır.^[4,5] Yine tavşanlarda yapılan ve lipit profilleri üzerinde olumlu etkiler göstererek endotelial fonksiyonlar üzerine etkileri gösterilmiştir.^[3] İnsanlarda ise angina pektorisde koroner vazodilatasyon yaparak anginal atak sıklığını azalttığına dair olgu serileri vardır.^[6]

AS ise yulaf olarak bilinen bitkidir. Son yıllarda yulaf ve yulaftan elde edilen liflerin, beta glukanoların, erkeklerde lipit profili üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^[2] Yulaf komponentlerinden, vitamin E, fenolik asit, flavonoidler ve sterollerin de laboratuvar şartlarında antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı endotelial disfonksiyonu düzelttikleri gösterilmiştir.^[2] Ayrıca, yulaf bileşeni (oat bran) ile farelerde yapılan bir çalışmada bazı enflamatuvar işaretleyicileri azalttığı, endotelial nitrik oksit (eNOS) aktivitesini arttırdığı ve aterosklerotik lezyonların LDL reseptör gelişmesini engellediği gösterilmiştir.^[2]

Bu karışım içinde bulunan PG adı verilen son madde ise uzak doğuda oldukça yaygın olan yabancı bir bitkinin (Araliaceae bitki ailesi) kırmızı renkli kökünden elde edilmektedir.^[7] PG'de diğerleri gibi aktif bileşenlere sahiptir. En önemlisi ginsenoidlerdir. Hayvan deneylerinde immün sistem, fiziksel ve mental performans üzerine olumlu etkileri gösterilen bu bitkinin gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda diyabet, kanser, seksü-

el fonksiyonlar ve immün sistem üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.^[7] Deneysel modellerde, iskemi ve reperfüzyon hasarından koruma sağladığı belirtilmiştir. Yakın zamanda fareler de yapılan çalışmada ginsengin kardiyomiyositler üzerine antihipertrofik ve antiremodeling etkileri olduğu gösterilmiştir.^[8,9] Ancak, tüm bu olumlu sonuçlar iyi tasarlanmış, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir. Hayvanlar üstünde yapılan bu olumlu etkileri olan PG'nin hipertansiyon ve hipertansiyon yapıcı yan etkilerinden dolayı yüksek kan basıncılı hastalarda kullanılması önerilmemektedir.^[10] Ayrıca, varfarinin de etkisini azalttığına yönelik bilgiler vardır.^[11]

Bu karışımların hayvanlar üzerindeki olumlu etkileri henüz insanlar üzerinde gösterilememiştir.

Bu tür karışımların kullanılmasının yaygınlaşması ile beraber, bunlardan kaynaklandığı düşünülen organ toksisiteleri bildirilmeye başlanmıştır.^[12]

Akut koroner sendromları da içeren ateroskleroz ve trombozda en önemli rol trombositlerindir. Trombositlerin inhibisyonu, koroner stent uygulanan hastalarda oldukça önemlidir. Bu inhibisyonu sağlamada aspirin ve klopidogrel halen ilk sırada bulunmaktadır. Son yıllarda özellikle stent trombozlarının artması ile klopidogrel ve aspirin dirençli gündeme gelmiştir. Diğer taraftan kalsiyum kanal blokerleri, proton pompa inhibitörleri ve bazı ilaçların klopidogrelin etkinliğini azaltıp hastalarda tromboz ve akut koroner sendromlara neden olduğu bildirilmiştir.^[13,14] Bu tarz ilaç-ilaç etkileşimleri modern tıbbın önemli problemlerindedir. Bu konuda geniş kapsamlı araştırmalar devam etmektedir.

Sunduğumuz üç olguda gelişen stent trombozlarının ikili antiagregan tedaviye rağmen normal görülme insidansı %0.5-2 arasındadır.^[15] Hastalarımızın koroner stentleme sonrası rutin kontrollerinde herhangi kardiyak sorun gelişmemiştir. Görülme insidansı çok düşük olan stent trombozlarının, tedavilerine düzenli olarak bitkisel karışımı ekleyen bu üç hastamızda ardışık olarak görülmesi, bu olayın tesadüfi olma ihtimalini zayıflatmaktadır. Ayrıca, bu üç hastamızın bitkisel karışımları kullanmamaları önerildikten sonraki dört aylık takiplerinde yapılan objektif iskemik testlerinde

herhangi anormal bir durum saptanmamıştır. Bu durumda, laboratuvar şartlarında ispatlanamamasına rağmen içerisindeki içeriklerle antiagreganların etkileşme ihtimalini güçlendirmektedir. İçerdiği değişik ekstrelerin, dozları ve etkinlikleri tam olarak bilinmeyen, insanlar üzerindeki etkinlikleri ispatlanmamış bu tür karışımların antiagreganlar ve özellikle klopidogrel ile etkileşip trombositlerin inhibisyonunu etkilemesi söz konusu olabilir.

İkili antiagregan tedavi altında iken gelişen stent trombozları ve akut koroner sendrom tabloları hastaların eşzamanlı kullanmış oldukları TT, AS ve PG'nin klopidogrel ile etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmış olabilir. Bu konunun tam olarak anlaşılması için öncelikle deneysel ve devamında randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

KAYNAKLAR

- Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000;407:233-41. [CrossRef]
- Andersson KE, Svedberg KA, Lindholm MW, Oste R, Hellstrand P. Oats (Avena sativa) reduce atherogenesis in LDL-receptor-deficient mice. Atherosclerosis 2010;212:93-9. [CrossRef]
- Tuncer MA, Yaymaci B, Sati L, Cayli S, Acar G, Altug T, et al. Influence of Tribulus terrestris extract on lipid profile and endothelial structure in developing atherosclerotic lesions in the aorta of rabbits on a high-cholesterol diet. Acta Histochem 2009;111:488-500. [CrossRef]
- Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N. Study of antihypertensive mechanism of Tribulus terrestris in 2K1C hypertensive rats: role of tissue ACE activity. Life Sci 2003;73:2963-71. [CrossRef]
- Phillips OA, Mathew KT, Oriowo MA. Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of Tribulus terrestris in rats. J Ethnopharmacol 2006;104:351-5.
- Wang B, Ma L, Liu T. 406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of Tribulus terrestris. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1990;10:85-7, 68. [Abstract]
- Kiefer D, Pantuso T. Panax ginseng. Am Fam Physician 2003;68:1539-42.
- Guo J, Gan XT, Haist JV, Rajapurohitam V, Zeidan A, Faruq NS, et al. Ginseng inhibits cardiomyocyte hypertrophy and heart failure via NHE-1 inhibition and attenuation of calcineurin activation. Circ Heart Fail 2011;4:79-88. [CrossRef]
- Karmazyn M, Moey M, Gan XT. Therapeutic potential of ginseng in the management of cardiovascular disorders. Drugs 2011;71:1989-2008. [CrossRef]
- Brinker FJ. Herb contraindications and drug interactions: with extensive appendices addressing specific conditions, herb effects, critical medications, and nutritional supplements. 3d ed. Sandy, Ore: Eclectic Medical Publications; 2001.
- Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:567-75. [CrossRef]
- Talasaz AH, Abbasi MR, Abkhiz S, Dashti-Khavidaki S. Tribulus terrestris-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3792-3. [CrossRef]
- Shah BS, Parmar SA, Mahajan S, Mehta AA. An insight into the Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. Curr Drug Metab 2012 Feb 2.
- Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2008;52:1557-63. [CrossRef]
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005;293:2126-30. [CrossRef]

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom; ateroskleroz; bitkiler; kardiyovasküler ilaçlar/farmakoloji; ilaç, Çin bitkisi; panax; saponinler; tromboz.

Key words: Acute coronary syndrome; atherosclerosis; plants; cardiovascular agents/pharmacology; drugs, Chinese herbal; panax; saponins; thrombosis.