

Ali AŞCI<sup>1</sup>  
Terken BAYDAR<sup>2</sup>  
Gönül ŞAHİN<sup>2</sup>

**İletişim (Correspondance)**

Gönül ŞAHİN  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Toksikoloji Anabilim Dalı ANKARA  
Tif: (0312) 305 21 78 Fax: (0312) 309 29 58  
e-mail: gsahin@hacettepe.edu.tr

**Geliş Tarihi:** 02/10/2007  
(Received)

**Kabul Tarihi:** 17/10/2007  
(Accepted)

- <sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Toksikoloji Anabilim Dalı ERZURUM  
<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Toksikoloji Anabilim Dalı ANKARA



**DERLEME**

## YAŞLILARDA HERBAL PREPARAT KULLANIMININ VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

### Öz

Bütün dünyada olduğu gibi son zamanlarda bitkisel ürünlerin kullanımı ülkemizde de artarak popüler hale gelmiştir. Bunun sonucu olarak herbal preparat kullanımından kaynaklanan olumsuz etki bildirimi ve reçeteli ilaçlarla girdikleri etkileşimler belirgin olarak artmıştır. Geriatrik yaş grubunda, kronik ve çoklu hastalıklar nedeniyle reçeteli ve reçetesiz ilaçların çoğunlukla bitkisel ürünlerle birlikte kontrolsüz ve yaygın olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle herbal ürün-ilaç etkileşimlerinin bu grupta bir risk oluşturabileceği açıktır. Üstelik yaşlanma ile organizmada meydana gelen fonksiyonel ve fizyolojik değişikliklerden dolayı geriatrik yaş grubu ilaçların olumsuz etkilerine ve etkileşmelere daha duyarlıdır. Bu derlemede güncel literatür bilgilerinin ışığında yaşlılarda sık kullanılan ginkgo biloba, St. John's wort (sarı kantaron), ginseng, kava, saw palmetto, sarımsak ve ekinezya ürünlerinin kullanımı toksikolojik açıdan değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bu bitkisel ürünler ile ilaç etkileşimleri ve sonuçları tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Geriatri, Bitkisel ürün, Fitotoksikoloji, İlaç etkileşmesi.



**REVIEW ARTICLE**

## EVALUATION OF USAGE OF HERBAL PREPARATION AND DRUG INTERACTIONS IN ELDERLY PEOPLE FROM TOXICOLOGICAL ASPECT

### ABSTRACT

Recently, the use of herbal products has become popular among geriatric population in Turkey as well as in the World. As a result of this, reports of adverse reactions based on herbal product usage and interactions between herbal products and prescription drugs have increased. It is reported that over-the-counter and prescription drugs are uncontrolled and they are commonly used along with herbal products in geriatrics due to the chronic and multiple diseases. Additionally, geriatric patients are sensitive to untoward effects of drugs and their interactions likewise because of functional and physiological alterations in the organism by ageing. In this review, products of ginkgo biloba, St. John's wort, ginseng, kava, saw palmetto, garlic and echinacea products that are commonly used in elderly people have been evaluated from the toxicological point of view under the light of recent literature. At the same time interactions between these herbal products and drugs is also discussed.

**Key words:** Geriatric population, Herbal product, Fitotoxicology, Drug interaction.



## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre **bitkisel ilaç**, bitkisel drog veya karışımları olduğu gibi veya bunların değişik preparatları halinde, etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş tıbbi ürün veya müstahzardır (1). Alternatif tıp uygulamalarından birisi olan **fitoterapi** kelimesi ise Yunanca *phytos* ve *therapy* kelimelerinin birleşmesinden türetilmiştir. Ve bitkilerin çeşitli formlarda tıbbi amaçla kullanılması anlamına gelmektedir (2). M.Ö.3000'li yıllara ait olan Ninova tabletleri, Mezopotamya'da kurulan çeşitli medeniyetlerde bitkisel ve hayvansal ilaçlarla tedavilerin mevcut olduğunu kanıtlayan ilk yazılı belgedir. M.Ö.2500 yıllarında Hint tıbbının önemli temsilcilerinden Rig Veda, eserlerinde 1000'e yakın şifalı bitkiden bahsetmiştir. Yunan tıbbının önemli isimlerinden Eskulap ve modern tıbbın kurucusu olarak kabul edilen Hipokrat, kitaplarında 400'e yakın bitkisel ilaca yer vermiştir. İslam uygarlığı döneminde, Ebu Reyhan *Kitab-al Saydalafi al Tıp* adlı eserinde 20'ye yakın şifalı bitkiden bahsetmiştir. İbn-i Sina ve Al Gafini'nin hazırladığı ve içerisinde 800 kadar bitkisel ve hayvansal drog bulunan *Tıp Kanunu* adlı eser 1650'li yıllara kadar referans kitap olarak kabul edilmiştir (2). 200 yıl öncesine kadar farmakopeler hemen hemen sadece bitkisel ilaçlardan oluşmaktaydı (3). Günümüzdeki sentetik ilaçların çoğu orjinini bitkilerden almıştır. Yaklaşık yüzyıl kadar önce sentetik ilaçların piyasaya girmesi ve farmakolojik etkinin kanıtı dayalı bilimsel çalışmalarla gösterilmesiyle birlikte bitki veya bitki kısımlarının tıbbi amaçlarla kullanımı olan **medikal herbalizm** hızlı bir düşüşe geçmiştir. Bununla beraber pek çok gelişmiş ülkede bitkisel ürünlerin terapötik amaçla kullanımı durma noktasına gelmesine rağmen Hindistan'da *Ayurvedic Medicine*, Japonya'da *Kampo Medicine* ve Çin'de *Chinese Medicine* popüleritesi devam etmiştir. Almanya ve Fransa gibi diğer bazı ülkelerde ise medikal herbalizm modern farmakoloji ile birlikte kullanımı azalmakla beraber varlığını korumuştur (3). Tıbbi herbal (fitomedikal) ürünler, doğal oldukları için güvenli kabul edilen ürünlerdir. Kullanımları tüm dünyada son zamanlarda belirgin bir şekilde artmıştır. DSÖ 2000 yılındaki raporunda Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerikada yaşayan insanların %50'sinin alternatif-destekleyici tedavi yöntemlerinden birini kullandığını ve bu yöntemler içinde de en çok kullanılanların bitkisel ilaçlar olduğunu açıklamıştır (1). DSÖ'nün insanların %80'inin doğal tedaviye inandığını açıklaması bu popüleritenin iyi bir göstergesidir (2). Bu durum ülkemizde de benzerdir. Ancak yaygın kullanımına rağmen, pek çok bitkisel ilacın etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Veya bu konuda bilimsel veri eksikliği mevcuttur.

Bu derlemede herbal ürün kullanımının yaşlı bireylerde yaygın olması ve geriatriklerin ilaç etkileşimleri açısından has-

sas bir grubu oluşturmaları nedeniyle "geriatrik grupta sık gözlenen bitki-ilaç etkileşimleri" konusu ele alınmış; örneklerle fitomedikallerin neden olduğu olumsuz etkileri ve fitoterapi ile ilgili bazı problemler üzerinde durulmuştur.

## GERİATRİK POPÜLASYONDA HERBAL PREPARAT KULLANIMI

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2006 yılı nüfus projeksiyonuna göre, bugün 65 yaş ve üzeri olarak kabul edilen geriatrik grup, ülkemiz nüfusunun yaklaşık olarak %6'sını (@ 4 milyon 355 bin kişi) oluşturmaktadır (4). Bu oran yurdumuza göre gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Yapılan araştırmalara göre 50 yaşından büyük insanların %13-33'ünün çeşitli amaçlarla bitkisel ürün kullanmakta olduğunu göstermektedir. Sağlık uzmanları çoğu zaman bu durumun farkında olmayabilir. Geniş çaplı ulusal bir çalışma herbal ürün kullanan hastaların %49'unun doktorlara bu konu hakkında bilgi vermediklerini ortaya çıkartmıştır. Üstelik herbal ürün kullananların %20'sinden fazlası bunları tedavilerinde verilen diğer ilaçlarla birlikte kullandığını bildirmiştir (5). Bu nedenle geriatrik popülasyonda herbal ve konvansiyonel ilaçların birarada kullanımının yaygın olduğu ve etkileşme riskinin daha fazla olduğu öngörülebilir. Yetişkinleri kapsayan ve 3042 kişi üzerinde yapılan yeni bir çalışmada katılımcıların %82'sinin reçeteli ilaç, vitamin/mineral, herbal/doğal ürünlerden en az bir tane; %30'unun ise en az 5 tane kullandığı belirlenmiştir. Bu ürünlerin tümünün kullanım sıklığı yaşla birlikte artmış ve her yaş grubunda kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. 65 ve üzeri kadınlar reçeteli ilaçları ve herbal ürünlerin dahil olduğu diğer alternatif ilaçları en çok tüketen grup olarak bulunmuştur (6).

## BİTKİSEL İLAÇ KULLANIMINDA GÖRÜLEN SORUNLAR VE NEDENLERİ

Doğal oldukları için toksik olmadıkları veya olamayacakları inanılan ve iddia edilen herbal preparat/ürünler veya çay şeklinde hazırlanan droglar uygunsuz ve bilinçsiz olarak tüketildiğinde ve reçeteli ilaçlar ile birlikte alındığında zararlı etkilere neden olabilir. Ya da temel tedavinin amacını istenmeyen yönde değiştirebilir. Bu konu ile ilgilenen toksikoloji biliminin alt dalına **fitotoksikoloji** denilmektedir. Bitkisel kökenli preparat kullanımına bağlı gözlenen olumsuz etkiler ve toksisite bitkinin yanlış teşhis edilmesi, pestisit kalıntıları, biyolojik kontaminasyonlar, ağır metal kontaminantları, taşıyıcı veya taklit amaçlı zararlı olabilecek kimyasal maddelerin ilave edilmesi, bitki metabolitleri veya endojen bitki toksinlerinden kaynakla-



nabilir (7-9). Örneğin Hong Kong'da *Gentiana rigescens* adlı bitkiden elde edilen bir herbal preparat (long-dan-cao) ile ilişkilendirilen ensefalopati ve nöropatinin daha sonra başka bir bitki, *Podophyllum emodi*'den kaynaklandığı ortaya çıkmıştır (8).

Bitkisel ürünlere farmasötik ilaçların ilave edilmesi bilhassa Çin patentli ürünlerle ilgili ciddi bir problemdir. Tayvan'da, toplanan 2609 adet geleneksel Çin tıbbi ürünlerinin %23,7'sinde en az bir tane sentetik ilaç karışımına, sıklıkla da kafein, parasetamol, indometazin, hidrokloriazid ve prednizolona rastlanmıştır. Asya kıtası dışında satılan pek çok Çin kökenli herbal üründe etikette belirtilmemesine rağmen non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve benzodiyazepinler bulunmuştur. Bu durum, ürünlerin içeriği bilinmediği için beklenmedik sorunlarla karşılaşılmasına sebep olmaktadır. Bitkisel ürünlerde fazla yaygın olmamakla birlikte ağır metal kontaminasyonlarına da rastlanabilmektedir. Amerika Birleşik Devleti, Kaliforniya eyaletinde toplanan 251 Asya patentli bitkisel ürünün 24'ünde kurşun (en az 1 ppm), 36'sında arsenik ve 35'inde ise civa içeriğine rastlanmıştır (8). Geleneksel Çin bitkisel ilacı kullanan 59 yaşındaki bir hastada kurşun zehirlenmesi rapor edilmiştir. Bunun dışında geleneksel Çin bitkisel preparatları kullanımından kaynaklanan civa, kadmiyum ve arsenik zehirlenme vakaları da bildirilmiştir (10).

Aynı bitkinin toksik ve terapötik etkisi bitki tarafından üretilen metabolit olarak adlandırılan kimyasal madde içeriğinin çeşitli nedenlerle farklılık göstermesi nedeniyle değişebilmektedir. Kimyasal madde konsantrasyonunu etkileyen faktörleri şu şekilde sıralamak mümkündür: **Kullanılan bitki kısmı:** Yaprak, tohum, kök gibi farklı kısımları aynı kimyasal maddeyi farklı miktarlarda içerir. Örneğin *Taxus* türlerinden elde edilen antineoplastik bir ilaç olan Paclitaxel (Taxol), *Taxus cuspidata* bitkisinin iğne, kabuk, gövde ve olgunlaşmış kozalak gibi çeşitli kısımlarında azalan konsantrasyonlarda mevcuttur. **Bitkinin yaşı:** Genç bitkiler bazı maddeleri olgunlaşmış olanlara göre daha fazla veya az miktarda içerebilir. *Phytolacca americana* bitkisinin tomurcuk ve genç yapraklarının yenilmesi olgunlaşmış bitki yapraklarına göre daha güvenlidir. Çünkü bitki geliştikçe ürettiği saponin olgunlaşmış bitkinin toksisitesine neden olur. **İklim ve toprak:** Bitki içeriğinde bulunan bazı kimyasal maddelerin sentezini etkiler. **Hasat zamanı:** Hasat edildiği mevsime göre etkin/toksik madde miktarı artmakta veya azalmaktadır. **Bekletilme (depolama) koşulları:** Isı, ışık, nem gibi faktörler etkin/toksik madde konsantrasyonunu değiştirebilir. **Tür içi genetik farklılıklar:** Diğer bir faktör olarak kabul edilmektedir (14).

## GERIATRİK POPÜLASYONDA HEBAL PREPARAT KULLANIMI, ETKİLEŞMELER VE OLASI TOKSİKOLOJİK SONUÇLAR

Alternatif tedavi uygulamalarının artması nedeniyle bitkisel ürünler ile reçeteli veya reçetesiz ilaçlar arasındaki etkileşimler giderek önem kazanmaktadır. Bu etkileşimlerin belirlenmesi, geriatrik popülasyon için ayrı bir önem taşımaktadır. İki veya daha fazla sayıda ilaç birlikte alındığı zaman ilaçlar arasında etkileşme ihtimali doğar. Ve kullanılan ilaç sayısı arttıkça etkileşme olasılığı da artar. Bitkisel ürünler konvansiyonel ilaçların aksine çok sayıda etken madde içerir. Bu nedenle bitki-ilaç ve bitki-bitki arasında gözlenen etkileşimlerin ilaç-ilaç arası etkileşimlerden daha fazla ve daha sık olabileceği söylenebilir. Fakat hastaların çoğunlukla kullandığı bitkisel ürünleri gizlemesi veya bu konuda bilgi vermemesi ve sağlık uzmanlarının konuya yeterince dikkat etmemesi nedeniyle elde edilen veriler sadece vaka raporları ve in vivo farmakokinetik çalışmalar ile in vitro çalışmalara dayalı öngörülerden ibarettir.

Tıbbi bitkiler en çok oral yoldan kullanılırlar. Bitkilerin yapısında bulunan aktif maddeler intestinal pH değerini ve motilitesini değiştirebilir. Hepatik biyotransformasyondan sorumlu olan ana enzimleri (Sitokrom P<sub>450</sub>, CYP) ve intestinal sistemde rol alan ilaç taşıyıcılarını (P-glikoprotein) inhibe etmesi veya indüklemesi sonucu ilaçların farmakokinetiğini etkileyerek biyoyararlanımını değiştirebilir. Bitkisel ürünlerle ilaçlar arasındaki aditif veya sinerjistik etkileşimler; uzun süreli tedavide doz rejimini güçleştirir, tedavi edici etkinin abartılı olarak artmasına, daha fazla sayıda yan etki veya öngörülemeyen olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına ve toksik düzeyde bir etkiye veya mevcut toksik etkinin artmasına yol açabilir. Antagonistik etkileşimler ise tedaviyi başarısız kılabilir. Bitki-ilaç arasındaki etkileşimler en çok varfarin, digoksin, antiaritmik ilaçlar gibi terapötik indeksi dar olan ilaçlar, yaşlılar veya çocuklar gibi hassas popülasyonlar, hamile ve süt veren anneler ile organ nakli yapılmış hastalar için daha çok önemlidir (11,12).

## YAŞLILAR TARAFINDAN SIK KULLANILAN VE BU NEDENLE DE İLAÇLARLA ETKİLEŞME İHTİMALİ YÜKSEK OLAN BAZI BİTKİSEL PREPARATLAR

Amerika'da 2004 yılında en çok satan 7 bitkisel ilaç; ginkgo biloba, St.John's wort, ginseng, kava, saw palmetto, sarımsak ve ekinezya olarak belirlenmiştir (13). Yazının bu kısmında Türkiye'de kullanımı yaygın olan bu bitkilerin etkileri, ters etkileri ve reçeteli ilaçlarla girdikleri etkileşimlere ait bazı bilgiler sunulmuştur.



### Ginkgo Biloba

Tıbbi amaçla kullanımı binlerce yıl öncesine dayanmakta olan *ginkgo biloba* günümüzde tablet, kapsül, dilaltı sprey ve ekstraktlar gibi çeşitli farmasötik formlarda, tek başına veya başka maddelerle karışım halinde, çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Yapısında bulunan aktif biyolojik maddeler; ginkgo-flavon glikozidleri veya flavonoidler (bilobetin, ginkgetin, kersetin, kamferol gibi) ile terpenoidlerdir (bilobalid ve ginkgolid). Bunlardan başka proantosiyanidinler, glukoz, ramnoz, organik asitler, d-glukarık ve ginkgolik asid içerdiği diğer bileşenlerdir (14, 15).

Arteriyel ve venöz vazoaaktif değişiklikler yaparak doku perfüzyonu ve serebral kan akımını artırır. Arteriyel vazodilatasyon ve arteriyel spazm inhibisyonu yapar. Kapiller geçirgenliği azaltır (16). Flavonoidler membran lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve serbest radikal süpürücü olarak etki gösterirken terpenoidler platelet aktive edici faktörü (PAF) antagonize eder. Platelet agregasyonunu azaltarak kan akımını kolaylaştırır (17). Sağlıklı bireylerde *ginkgo biloba* ekstraktlarının, zihinsel uyanıklığı artırdığı, hafızayı ve tüm beyin fonksiyonlarını güçlendirdiği ileri sürülmektedir. Ancak bu iddia bilimsel olarak doğrulanmamış veya konu hakkında birbirine zıt sonuçlar açıklanmıştır (16-19). Geleneksel olarak bu etkinliğinden dolayı kullanılan bitki üzerinde daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Ters Etkiler.** Ciddi yan etkiler nadir gözlenmekle beraber en önemlileri aşağıda belirtilmiştir.

**Kanama:** Oral ginkgo preparatlarının uzun süre kullanılması kanama zamanının uzamasına, subdural hematoma ve spontan kanamalara neden olabilir. Beş yıldır varfarin kullanan 78 yaşındaki bir kadında ginkgo biloba tedavisine başladıktan 2 ay sonra intraserebral kanama (20), günde 325 mg asetilsalisilik asit alan 70 yaşındaki bir hastada ginkgo kullanmaya başladıktan 1 hafta sonra iriste kanama meydana geldiği bildirilmiştir (21). Yine konvansiyonel bir ilaç kullanmaksızın 2 yıldır ginkgo kullanan 33 yaşındaki bir hastada subdural, 6 aydır ginkgo kullanan 61 yaşındaki bir kişide ise subaraknoid kanama gerçekleştiği rapor edilmiştir (22,23). Bu açıdan risk altında olan hastalar ve kanama riskini artıran ilaç/bitkisel ürün/destekleyici madde kullananlar uyarılmalıdır. Doz ayarlaması yapılarak önlem alınması gerekebilir. Postoperatif kanama tehlikesine karşı bazı cerrahi ve dental girişimlerden en az 3 gün önce kullanımına son verilmelidir.

**Allerji/hipersensitivite:** *Ginkgo biloba* veya *Ginkgoaceae* familyasından olan diğer türler allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Urusiol'lere (sumak, zehirli sarmaşık, zehirli meşe) allerjik olan insanlarda ginkgo'ya karşı çapraz duyarlılık gelişebilir; zehirli sarmaşık allerjisi olan bir kişide çapraz aller-

ji reaksiyonu geliştiği rapor edilmiştir. İntravenöz olarak uygulanırsa ciltte allerji, damarlarda iritasyon ve hasar yapabilir. Meyve veya etli kısmı ile doğrudan temas edilirse güçlü allerjik reaksiyonlara sebep olur.

**İnme:** Fazla miktarda (yaklaşık 50 tane) tohum kısmının tüketilmesi sadece tohumlarında bulunan **ginkgotoksinin** neden olduğu tonik-klonik nöbetler ve bilinç kaybı bildirilmiştir. Bununla ilgili rapor edilen 70 olguda %27 letalite gözlenmiştir.

İnsanlarda kullanımından elde edilen gözlemler ve alınan sonuçlara dayanılarak insülin ve kan glukoz düzeyini etkileyebileceği düşünülmektedir. Diyabet veya hipoglisemi hastaları ve kan şekerini düzenlemek için ilaç/bitki/destekleyici madde kullananlar bu nedenle uyarılmalıdır. Mutlaka serum glukoz seviyesi izlenmelidir. Diyare, bulantı, kusma, gastrik rahatsızlıklar, başağrısı bildirilen daha hafif diğer yan etkileridir (16,18,19).

### Ginkgo-İlaç Etkileşmelerine Örnekler

**Antiplatelet ve Antikoagülan İlaçlar.** *Ginkgo biloba* ekstresi pıhtılaşmayı geciktirdiği için antiplatelet veya antikoagülan ilaçlarla birlikte alındığında etkinin potansiyalizasyonundan dolayı kontrol edilemeyen kanamalara neden olabilir. Gingolit B'nin platelet aktive edici faktörü inhibe etmesinden dolayı varfarin (Coumadin®), heparin (Neuparin®), klopidogrel (Plavix®, Pingel®), tiklopidin (Ticlid®, Ticlocard®) gibi antiplatelet ve antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Bunun yanı sıra aspirin, ibuprofen veya naproksen gibi NSAİİ'la beraber alındığında gastrointestinal kanama riskine karşı bilhassa ülseratif hastalarda dikkat edilmelidir (16,18,19). Geriatrik popülasyonda antiplatelet, antikoagülan ve NSAİİ'in kullanımı yaygın olduğu düşünülürse etkileşmelerin bu grupta daha çok ve daha ciddi olabileceği söylenebilir.

**Antikonvülzan İlaçlar.** Antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda ginkgo çekirdekleri tüketiminin konvülsiyon riskini artırabileceği belirtilmiştir. Geçmişinde ve ailesinde epilepsi öyküsü olmayan, sağlıklı bireyde bile kusma ve konvülsiyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum çekirdeklerin içerdiği güçlü bir nörotoksin olan 4-O-metoksipiridoksin (MPN) ile ilişkilendirilmiştir. MPN dolaylı olarak glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek  $\gamma$ -amino-bütirik asit (GABA) düzeylerini düşürür. GABA inhibitör bir nörotaransmitterdir ve konsantrasyonunun azalması nöbetleri indükleyebilir. Piyasadaki ginkgo ürünlerinin çoğu nörotoksik etki oluşturacak düzeyde MPN içermez. Ancak hasat zamanı ve kontaminantlara bağlı olarak epileptik hastalarda, bebek veya geriatri gibi hassas gruplarda konvülsiyona neden olabilecek miktarda da bulunabilir. Arentz ve ark. ginkgo yaprakları ve ticari bazı ginkgo ürünlerinde MPN varlığını tespit etmişlerdir. Antikonvülzif ilaçların





etkisini antagonize eden anti-GABAerjik etkinliğine ilave olarak, nöbet induksiyonu yapmasına dair önerilen bir başka hipotez de sitokrom enzim sisteminde induksiyon yaparak anti-konvülzan ilaçların hızlı bir şekilde metabolize edilmesine dayandırılmaktadır. Antiepileptik bir ilaç olan fenitoin (Dilantin®) ve antikonvülzif valproat (Depakin®) CYP2C9 ve CYP2C19 enzimleri ile metabolize edilir. Yenilerde yapılan bir çalışmada ginkgonun CYP2C19 enzimini indüklediğini ve CYP2C19 enzim induksiyonunun kullanılan antikonvülzif ilacın etkinliğini azaltarak konvülsiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Valproat ile başarılı bir tedavi gören 2 epilepsi hastasının ginkgo ürünleri kullanmaya başladıktan sonra 2 hafta içinde epileptik nöbetler geçirdiği bildirilmiştir. Ginkgo alımının kesilmesinden sonra hastaların antiepileptik ilacın dozunda artışa gerek kalmaksızın eski durumlarına döndüğünü belirtilmiştir. Bu nedenle epileptik hastalar ginkgo nörotoksini MPN'in antikonvülzan ilaçların profilaktik etkisini ortadan kaldırabileceği için bu ürünlerin kullanımına karşı uyarılmalıdır (6,18,19).

**Antidiyabetik İlaçlar.** *Ginkgo biloba* vücutta üretilen veya dışardan alınan insülinin yararlanımını değiştirerek kan şekerini etkiler. Eğer insülin veya oral diyabetik ilaçlar ile birlikte ginkgo alınrsa kan şekerinde dalgalanmalar olabilir. Kan şekerinin daha yakından takip edilmesi ve buna göre doz ayarlanması gerekebilir (19).

**Antihipertansif İlaçlar.** Çelişkili raporlara karşın bazı çalışmalar sağlıklı insanlarda kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir. Teorik olarak antihipertansif ilaçların etkisini güçlendireceği düşünülmese de, tiazid grubu diüretik kullanan bir hastada yüksek kan basıncı rapor edilmiştir. Bu nedenle ginkgo biloba ekstresi ile nifedipinin aynı zamanda kullanılabilmesi önerilmektedir (18,19).

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada monoamin oksidaz (MAO) enzim inhibisyonu yapıldığı bulunmuştur. Ancak bu etki insanlarda doğrulanmamıştır. Teorik olarak MAO inhibitörleri ile birlikte alınrsa aditif etkiden dolayı yan etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (19). Laboratuvar çalışmalarına dayalı olarak sertralin (Lustral®) gibi serotonin geri emilimini inhibe eden ilaçlarla (SSRI) birlikte kullanıldığında da aditif etkiden dolayı yaşlılarda daha sık gözlenen, salivasyon, hızlı kalp atışı, hipertermi, yorgunluk, kaslarda sertlik gibi semptomlarla karakterize olan serotonin sendromu riskini artırabilir (19). Konu ile ilgili yetersiz veri olmasına rağmen ginkgonun antipsikotik ilaçların yan etkilerini artırabileceği bildirilmektedir. Trazodon ve ginkgo kullanan 80 yaşındaki bir Alzheimer hastasında koma rapor edilmiştir (24). Teorik olarak sildenafil gibi erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkisini artırabileceği bildirilmiştir (19).

## Ginseng

Günümüze kadar *Panax* cinsine ait 11 tür saptanmakla beraber ginseng preparatlarının hazırlanmasında *Panax ginseng* (Asya, Kore veya Japon ginsengi) ve *P. quinquefolium* (Amerikan ginsengi) en çok kullanılan türlerdir. *P. ginseng*, Rusya'da ginsenge ucuz alternatif olarak sunulan ve benzer yararlarının olduğuna inanılan Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) ile karıştırılmamalıdır. Çünkü Siberian ginseng, bilimsel olarak çalışılan ve *Panax* türlerinin aktif maddesi olan ginsenosidler içermez (25,26). *Panax* türlerinden günümüze kadar 60'dan fazla ginsenosid (panaksozide) izole edilmiş olup bunlardan en önemlisi saponin glikozidleridir. Uçucu yağlar, steroller, flavonoidler, vitaminler, enzim ve mineraller izole edilen diğer aktif maddelerdir (16,26).

Oral alınan ginsengin kolesterol ve trigliserid düzeyini düşürdüğü ve platelet adhezyonunu azalttığı, pıhtılaşmayı bozduğu, hiperkolesterolemi geliştirilen sıçanlarda fibrinolizi artırdığı bulunmuştur. Ginseng ekstraktının antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (16). Ginsengin, diyabetik hastalarda ve sağlıklı bireylerde açlık kan şekerini ve glikolize olmuş hemoglobin (A<sub>1c</sub>) miktarını azalttığı bulunmuştur (16,27). Ayrıca bitkinin hiperlipidemi, hepatik fonksiyon bozukluğunda ve bozulmuş kognitif fonksiyonlarda faydalı olduğu gösterilmiştir (16).

**Ters Etkiler.** Uygun dozlarda kullanıldığında genellikle iyi tolere edilen ginsengin yan etkileri hafif ve geçicidir. En sık bildirilen yan etkisi sinirlilik ve eksitasyondur. Bulantı, diyare, öfori, uykusuzluk, baş ağrısı, hipertansiyon, hipotansiyon, hipoglisemi, mastalji, vajinal kanama ve serebral arterit görülebilen diğer yan etkileridir (27,28). Uzun süre yüksek dozda ve özellikle diğer psikomotor uyarıcılarla birlikte kullanılan kişilerin yaklaşık %10'unda hipertansiyon, sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, diyare ve ciltte erupsiyonla karakterize edilen bir sendrom geliştiği bildirilmiştir (16,28). Kan şekerini düşürebileceği için hipoglisemiye neden olabilir. Manik semptomu neden olduğuna dair bir vaka raporu mevcuttur (25). Ginseng kullanımıyla ilgili burun kanaması ve vajinal kanama olduğunu gösteren anekdotal bazı raporlar bildirilmiştir. İnsanlarda varfarinin etkisini azalttığına dair veriler vardır. Bu nedenle özellikle pıhtılaşma ve kanamaya etki eden ilaç kullanan, kanama bozukluğu olan hastalar, uyarılmalıdır. Östrojen benzeri etki gösterebilir. Memelerde hassasiyet, menstrual siklus kaybı, postmenapozal kanama, jinekometri, ereksiyon güçlüğü görülebilir. Meme kanseri ve endometriyozis gibi hormon hassasiyeti olan durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.



### Ginseng- İlaç Etkileşmelerine Örnekler

**Antikoagülan ve Antiplatelet İlaçlar.** Tromboemboli riskini önlemek için varfarin kullanan 47 yaşındaki bir hastanın günde üç defa Ginsana adlı bir ginseng ürünü kullanmaya başlamasından 2 hafta sonra "International Normalized Ratio" (INR) değerinin %50'ye düştüğü, ginseng kullanımı kesildikten sonra ise INR değerinin tekrar hedeflenen aralığa yükseldiği bildirilmiştir. Ancak hayvan deneylerinde ginseng ekstraktı ve bileşenlerinin kan viskozitesini azalttığı, antitrombotik etki gösterdiği ve platelet agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (26). Bu ilaç ile ginseng arasındaki etkileşme raporlarına ilişkin çelişkiye rağmen, varfarin tedavisi gören hastaların bu bitkiyi içeren destekleyici ürün kullanmaları durumunda tromboz riskine ve embolik olaylara karşı yakından takip edilmesi önerilmektedir (29).

**Antidiyabetik İlaçlar.** Ginseng hipoglisemik veya antihiperglisemik etki gösterebildiği için oral hipoglisemik ajan veya insülin kullanan diyabet hastaları bu konuda uyarılmalıdır (25,27).

**Antidepresan İlaçlar.** MAO inhibitörü antidepresan bir ilaç olan fenelzin ile birlikte kullanıldığında 42 yaşındaki bir kadında uykusuzluk, halusinasyonlar, irritabilite gibi manik semptomlar ve 64 yaşındaki başka bir kadında baş ağrısı ve tremor gözleendiği bildirilmiştir. Ginsengin aktif maddelerinden biri olan ginsenosidler cAMP fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP düzeyini artırır. Sergiledikleri bu etki ginseng ürünlerinin tek başına veya MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte ortaya çıkardıkları psikoaktif santral olayları açıklayabilir. Ancak etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılabileceği için daha fazla çalışma gerekmektedir (21,25,30).

**Antihipertansif İlaçlar.** Diüretik etkili antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında diüretik rezistansını artırarak furosemidin etkinliğini azalttığı rapor edilmiştir (21).

**Antiarritmik İlaçlar.** Siberian ginseng digoksin ile etkileşebilir. 74 yaşındaki bir vakada serum digoksin düzeyini artırdığı ve kullanımı bırakıldıktan sonra digoksin düzeyinin tekrar normale döndüğü bildirilmiştir. Bu raporda S.ginsengin yapısında bulunan bazı maddelerin digoksin ölçümünü interfere etmiş olabileceği de düşünülmüştür (21,31).

**Kardiyovasküler İlaçlar.** Siberian ginseng, nifedipin metabolizmasını inhibe ederek nifedipin'in farmakolojik ve olumsuz etkilerini artırabilir (13). Ginseng, kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasını inhibe edebilir.

Ginsengin grip aşılı ile etkileşebileceği rapor edilmiş ancak kanıtlar yetersiz bulunmuştur. Ayrıca konu ile ilgili yapılan klinik çalışmada olumsuz etkileşme görülmediği bildirilmiştir

(30). Alkolik ginseng ekstresinin düşük konsantrasyonda östrojenden sorumlu genlerin ekspresyonunu artırdığı ve östrojenik etkiler oluşturduğu için östrojen analogları veya antagonistleri ile yapılan tedavileri istenmeyen yönde etkilediği bildirilmiştir. Aynı etkileşme sulu ekstraktlarda gözlenmemiştir (32). Opioidlerin analjezik etkisini azaltabileceği belirtilmiştir (13). Tentürlerin çoğu yüksek oranda alkol içerdiği için metronidazol (Flagyl®) veya disülfiram (Antabus®) ile birlikte alındığında bulantı veya kusmaya neden olabileceği bildirilmiştir (25).

### St. John's Wort (Sarı Kantaron)

St. John's preparatları ülkemizde sarı kantaron veya binbirderlik otu olarak bilinen çok yıllık *Hypericum perforatum* bitkisinin kurutulmuş çiçek veya toprak üstü kısımlarından elde edilir. Bitki yakından incelendiğinde yapraklarında cilde sürüldüğünde kırmızı lekeler oluşturan siyah, küçük noktalar görülür. Bu kırmızı pigment hiperisin etken maddesini içerir (33). St. John's wort (SJW)'un yapısında çok sayıda biyolojik olarak aktif kimyasal gruplar tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlileri naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin, protohiperisin gibi); flavonoidler (kamferol, kersetin, luteolin, hiperin, hiperosid v.b.); floroglusinoller (hiperforin, furohiperforin gibi) ve esansiyel yağlardır. Hiperisin ve hiperforin, SJW'un gösterdiği klinik etkilerin çoğundan sorumlu tutulduğu için üzerinde en çok durulan bileşenlerdir. Bu nedenle total hiperisin miktarı SJW (%0,3) preparatlarının standardize edilmesinde kullanılır. Etkin maddelerin çoğu ısı, ışık ve neme karşı dayanıksız olduğu için saklama koşulları ekstraktların ve ticari preparatların aktivitesinde önemlidir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda bileşenlerden hiperforin ve flavonoid yapısındaki bileşiklerin bitkinin antidepresan etkisine katkı sağlayan ana maddeler olduğunu göstermektedir (33,34).

SJW sinirsel ağrılar, malarya, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda; haricen böcek ısırıkları, yanık ve yaralanmalarda; dahilen de sedatif ve antidepresan olarak kullanılmıştır. Halen yara ve yanıkların topikal tedavisinde kullanılmaktadır. 1652 yılında ilk kez melankoli ve ruhsal bunalımlarda kullanılan bir ilaç olarak kayıtlara geçmiştir. Almanya'da 'Komisyon E' tarafından depresif durumlarda kullanımı onaylanmış tıbbi bir bitkidir. Avrupa'da da depresyon tedavisinde sıkça reçetelenmektedir (33,34). Çok sık kullanılmasına ve belirtilen etkinliğine rağmen, SJW'un etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

**Ters Etkiler.** Nadir olmakla birlikte allerjik dermal reaksiyonlar, konstipasyon, ağız kuruluğu, gastro-intestinal rahatsızlık, başdönmesi, halsizlik ve uyku bozukluğu en çok görülen yan etkilerdir (16,33). SJW cilt ve gözlerde ışığa karşı hassa-



siyet oluşturabilir. 3 yıl boyunca SJW kullanan bir kadında güneşe maruz kalan bölgelerinde sistemik fotosensitivite meydana geldiği rapor edilmiştir. AIDS hastalarına i.v. ve oral saf hiperisin verilmesi de fototoksik reaksiyonlar ile sonuçlanmıştır (16). Özellikle SJW preparatını kullanan beyaz tenli ve yaşlı insanların güneşe karşı önlem almaları tavsiye edilmektedir (33). Geçmişinde bipolar hastalık öyküsü olan depresif hastaların tedavisinde SJW kullanıldığında mani görülebileceği hakkında çok sayıda vaka raporu olduğu için antidepressan olarak SJW kullananlarda bipolar hastalık öyküsü olup olmadığı dikkatle sorgulanmalıdır.

### **St. John's Wort-İlaç Etkileşmelerine Örnekler**

Karaciğerde CYP<sub>450</sub> enzim sistemi tarafından metabolize edilen ilaçların SJW ile birlikte kullanılması, SJW'un enzim sisteminde yaptığı indüksiyon veya inhibisyon nedeniyle terapötik ilaç düzeyinin değişmesine neden olabilir. Hiperforinin insanlarda CYP3A4 transkripsiyonunu artırarak karaciğerde CYP3A4 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Diğer CYP450 izozimleri üzerine olan etkisi konusunda görüşler tartışmalıdır. Uygulanan doza, kullanılan süre ve veriliş yoluna bağlı olarak diğer CYP enzimlerinde de indüksiyon veya inhibisyon yapabileceği bilinmektedir. Olumsuz etkileşimlere neden olan bir başka mekanizma ise P-glikoprotein indüksiyonudur. Bu taşıyıcı proteinin indüksiyonunun çok sayıda ilacın dağılımını ve farmakokinetik aktivitesini etkilediği bilinmektedir. P-glikoprotein, çoklu ilaç rezistansı (multiple drug rezistans, MDR) geninin ürünü olup ilaçların hücre dışına pompalanmasını sağlayarak substratı olan pek çok ilacın intraselüler konsantrasyonunu azaltır (35-37).

**Antikonvülzan İlaçlar.** 2 hafta süresince SJW kullanımı sağlıklı bireylerde karbamazepin farmakokinetiğini etkilememiştir. Karbamazepin metabolizmasında CYP3A4 enzimi baskın rol oynasa da CYP2C8 gibi diğer enzimlerin etkise de azımsanamaz. Karbamazepinin P-glikoproteinin substratı olmayışı, metabolizmasında CYP3A4 kadar CYP2C8 gibi diğer enzimlerin de önemli rol oynaması ve CYP enzim sistemi üzerine olan indüktif etkilerinden dolayı farmakokinetiğinin etkilenmediği düşünülmektedir. (35,38).

**İmmünoşüpresan İlaçlar.** Siklosporin, organ naklinde sık olarak kullanılan dar terapötik indeksli bir ilaçtır. Etkin konsantrasyonunun azalması organ reddine neden olabilir. Siklosporin, P-glikoprotein ve CYP3A4 substratıdır. Bu nedenle SJW tarafından P-glikoprotein ve CYP3A4'ün indüklenmesi plazma siklosporin düzeyini azaltarak nakledilen organın reddedilmesi gibi klinikte ciddi problemlere yol açabilir. 12 gün SJW preparatı kullanan sağlıklı insanlarda siklosporin klerensi yaklaşık olarak 2 kat artmıştır. SJW ile siklosporin et-

kileşmesine ait vaka raporlarında siklosporin konsantrasyonunun %25'den %60'a kadar değişen yüzdelerde azaldığı gözlenmiş ve organ reddinin nedeni olarak gösterilmiştir. Karaciğer ve kalp nakli yapılmış SJW kullanan hastalarda siklosporin konsantrasyonundaki ani azalmaya bağlı olarak organ reddinin bildirildiği raporlar vardır. Bir başka çalışmada böbrek nakli yapılmış 30 hastanın siklosporin düzeylerinde ortalama %50'ye yakın oranda azalma gözlenmiştir. Bu durum immünoşüpresant dozunun yaklaşık %50 artırılmasına neden olmuştur. SJW bırakıldıktan sonra ise siklosporin düzeyi belirgin olarak (%187) artmış ve ilacın dozu herbal ürünün kullanılmadığı dönemdeki doza düşürülmüştür (35, 38).

**Takrolimus ve Mikofenolik Asit.** Yakın zamanda bildirilen bir raporda SJW kullanımı takrolimus konsantrasyonu azalması ile ilişkilendirilmiştir. SJW ekstraktının, takrolimus ve mikofenolik asit farmakokinetiği üzerindeki etkisi böbrek nakli uygulanmış 10 hasta ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. 2 hafta SJW uygulanan hastalarda takrolimus biyoyararlanımı (AUC) yaklaşık %60 azalmıştır. Öte yandan mikofenolik asit farmakokinetiğinde bir değişiklik belirtilmemiştir. Takrolimus dozu terapötik konsantrasyonunu devam ettirmek için doz 2 katına çıkartılmıştır. Bu çalışma ile takrolimus tedavisindeki hastaların SJW preparatları kullandığında ilaç konsantrasyonunun azalması nedeniyle organ reddi reaksiyonu riskinin artacağı gösterilmiştir (38).

**Antikanser İlaçlar.** İrinotesan ilerlemiş kolorektal ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılan potent bir DNA topoizomera-raz I inhibitörüdür. 5 kanser hastasının yer aldığı bir çalışmada 18 gün oral SJW kullanımının (azalmış miyelosüpresyon ile birlikte) ilacın aktif metaboliti olan SN-38'in plazma konsantrasyonunun %42 azaldığı bulunmuştur. Bu sonuçlar irinotesan kullanan hastaların SJW kullanımından kaçınması gerektiğini göstermektedir (38).

**Bronkodilatör İlaçlar.** Bir vaka raporunda SJW kullanan 42 yaşındaki bir hastanın serum teofilin düzeyi azaldığı için terapötik plazma düzeyine ulaşmak için yüksek dozda teofilin kullanılması gerektiği bildirilmiştir. SJW kullanımı bırakıldıktan 1 hafta sonra teofilin plazma düzeyi 2 katına çıkmış ve dozunun azaltılması gerekmiştir. Teofilin primer olarak CYP1A2 enzimi ile metabolize edilir. Bu olgu SJW'nin karaciğerde 1A2 ekspresyonunu indüklediği fikrini doğrulamaktadır (38).

**Antikoagülan İlaçlar.** SJW kullanan hastalarda varfarinin antikoagülan etkinliğinin azaldığını bildiren vaka raporlarının hiçbirinde tromboembolik olaylar görülmemiştir. Fakat INR değerlerindeki azalma kliniksel olarak anlamlı bulunmuştur. Varfarin dozu artırılarak veya SJW alımı kesildikten sonra tek-



rar hedeflenen INR değerine ulaşılmıştır. Sağlıklı insanlarla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada gönüllülere tek doz fenprokumon verilmeden önce 11 gün SJW preparatı verilmiş, serbest ilaç fraksiyonu için eğri altında kalan alan plasebo grubuna göre %17.4 daha az bulunmuştur (38). Bu sonuçlar hem varfarin hem de fenprokumonun muhtemelen CYP2C9 ve 3A4 indüksiyonundan dolayı klerensinin arttığını desteklemektedir. Her iki ilaç da CYP2C9'un substratıdır. Aynı zamanda varfarin CYP1A2 ve 3A4 ile de metabolize edilir. SJW, CYP2C9 ve 3A4 enzimi ile P-glikoprotein indüksiyonu yaparak antikoagülan etkinin azalmasına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (35, 38).

**Antihistaminik İlaçlar.** Feksofenadin, P-glikoprotein için prob ilaç olarak kullanılan, sedasyona neden olmayan antihistaminik bir ilaçtır. Büyük ölçüde (%95) biyotransformasyona uğramadan idrar veya feçeşle değişmeden atılır. Sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada tek doz SJW, feksofenadin maksimum konsantrasyonunu %45 artırmış, oral klerensini ise %20 azaltmıştır. Ancak SJW'nin uzun süre kullanılması maksimum ilaç konsantrasyonunda %35'lik azalmaya ve oral klerensinde %47'lik bir artışa neden olmuştur. Bu ve benzeri çalışmalardan SJW nin akut olarak P-glikoprotein inhibisyonu, kronik kullanımda ise indüksiyon yaptığı anlaşılmıştır (38).

**Hipoglisemik İlaçlar.** Uzun veya kısa süreli SJW kullanımı, selektif CYP2C9 substratı tolbutamidin eğri altında kalan alanını, oral klerensini ve yarı ömrünü etkilememiştir. Ancak tolbutamidi SJW ürünleri ile kullananlarda hipoglisemi insidansı artmıştır. Hipoglisemi riskinin artması farmakodinamik düzeyde bir etkileşmeden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (38).

**Kardiyovasküler İlaçlar.** Uzun süre SJW kullanımı maksimum digoksin konsantrasyonunu ve biyoyararlanımını azalttığı gösterilmiştir. Digoksin konsantrasyonunun azalması metabolizmasının artmasından ziyade absorpsiyon ve dağılımını etkileyen P-glikoprotein indüksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Digoksin iyi bilinen bir P-glikoprotein substratı olması, metabolizmasında CYP enzim etkisinin az olması ve digoksin eliminasyon yarı ömrünün değişmemesi de bu mekanizmayı desteklemektedir. SJW'nin simvastatin ve pravastatin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelendiğinde; simvastatinin AUC ve maksimum ilaç konsantrasyonunu azalttığı pravastatin farmakokinetiğine ise etki etmediği bulunmuştur (38).

**Opiatlar.** Metadon opioid bağımlılığı ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan bir opioid agonistidir. Uzun süreli SJW kullanımının ilaç konsantrasyonunu azalttığı hatta bazı hastalarda ilaç kesilmesine bağlı semptomlara neden olduğu belirtilmiştir. Antidiyaretik ajan olarak kullanılan sentetik bir opio-

id agonisti olan loperamid Avrupa ve Amerika'da irinotesanın neden olduğu diyarenin tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır. SJW'yi valeriyana ve loperamid ile kombine kullanan bir hastada akut deliryum belirtileri gözlenmiş, etkileşiminin SJW'nin MAO enzimini inhibe ederek oluşturduğu aditif etkiden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (38).

### Echinacea (Ekinezya)

*Echinacea angustifolia* veya *E. pallida*'nın kurutulmuş kök ve köksü kısımlarından ve *E. purpurea*'nın toprak üstü kısımlarından ya da köklerinin taze sıkılmış suyundan elde edilir (16). Amerika'da üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE) tedavisinde kullanılan en çok satılan üç bitkiden birisidir (39). Ekinezya alkilamidler, kaffeik asit türevleri, polisakkaritler, esansiyel yağlar, flavonoidler ve glikoproteinler içerir. İçerdiği alkilamid, çeşitli glikozidler ve yüksek molekül ağırlıklı polisakkarit grupları spesifik olmayan immünostimülan aktivite sergiler. Farmakolojik aktivite gösteren bu gruplar bitkinin türüne ve kullanılan kısmına göre farklı miktarlarda bulunur (16).

Ekstreleri fagositozu stimüle eder. Solunum yollarındaki hücresel aktiviteyi ve lökositlerin mobilitesini artırır. Yapısında bulunan alkilamidlerin lokal anestezi etki ve antiinflamatuar aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Toprak üstü kısımlarından elde edilen taze öz suyu ve köklerinden hazırlanan sulu ekstrakt influenza, stomatit ve uçuk enfeksiyonlarını engeller (16). Geleneksel olarak daha az olmakla birlikte yanık, ekzema ve akne gibi diğer cilt problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (16).

**Ters Etkiler.** Nadir olarak abdominal şikayetler, bulantı ve baş dönmesi; ender olmakla birlikte anafaksi, astım alevlenmesi ve anjiyo ödem bildirilmiştir. Allerjik reaksiyonlar görülebilir. Özellikle asteraceae/daisy familyasından herhangi bir bitkiye allerjisi olanlar daha fazla risk taşır (39). Hayvanlarda yapılan yüksek dozlu çalışmalar toksik etkisi olmadığı gösterilmiştir (16). Echinacea kullanımının kontraendikasyonları tartışmalıdır. Alman Komisyon E'de yer alan monografa göre otoimmün hastalığı olanlarda veya AIDS hastalarında kullanılmamalıdır (39). Tentür şeklinde pek çok müstahzarı %15'den %90'a kadar değişen miktarlarda alkol içerebileceği için çocuklar, alkolik hastalar, karaciğer hastalığı olanlar ve disülfi-ram veya metronidazol kullanan hastalar için uygun değildir (16).

### Echinacea-İlaç Etkileşmelerine Örnekler

Ekinezya ile ilgili önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Sadece in vitro çalışmalara göre zayıf CYP3A4 inhibisyonu yapabileceği öngörülmektedir. İnsanlarda bu etkisi tespit edilmediği için CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçların ekinezya ile dikkatli bir şekilde kullanılması tavsiye edilmelidir (39).





**İmmünoşüpresif İlaçlar.** İmmünoştimülan etkisinden dolayı organ nakli uygulanmış ya da ülseratif kolit, multiple skleroz, romatoid artrit gibi otoimmün bir hastalık nedeniyle immünoşüpresan ilaçlarla tedavi görmekte olan hastalarda kullanılmaması gerektiği teorik olarak kabul edilmektedir (39).

### Saw Palmetto

Amerika'da yetişen *Serenoa repens* veya *Sabal serrulatum* olarak bilinen palmye türü bir ağacın meyvelerinden elde edilen ekstrakt (40). Özellikle yaşlılarda sık gözlenen iyi huylu prostat büyümesi ile ilgili semptomların tedavisinde kullanılan en popüler bitkisel üründür (41). İtalya'da iyi huylu prostat büyümesinin tedavisinde %50, Almanya'da ise %90 oranında kullanılmaktadır (42).

Farmakolojik etkiden meyvelerinde bulunan steroller ve serbest yağ asitleri sorumludur (42). Standardize edilmiş ekstraktların %80-95 sterol ve yağ asitleri içermesi gerektiği belirtilmektedir. Saw palmetto ürünlerinde belirtilen aktif madde içeriğini inceleyen bir çalışmada ürün bilgisinde belirtilen miktarlarda -%97 ile +%140'a kadar varan değişiklikler tespit edilmiştir (43). Gece idrara çıkmayı plaseboya kıyasla %25 azalttığı ve idrar çıkışını artırdığı gösterilmiştir. Yetersiz bilimsel verilere rağmen kronik prostatit tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır (42). Östrojenik ve antiprogesteronik etkisi tespit edilmiştir. 5-alfa-redüktaz (5AR) enzimini inhibe eder. Böylelikle testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü önleyerek antiandrojenik etki gösterir.

**Ters Etkiler.** Yan etkileri oldukça az ve hafiftir. En sık gözlenenler karın ağrısı, bulantı, kusma, nefes kokusu, konstipasyon veya diyare gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Bunlar da gıdalarla birlikte alınarak azaltılabilir. Toksikolojik çalışmalar tamamlanmamış olmasına rağmen büyük ölçüde güvenli kabul edilmektedir. 6 ay süre ile saw palmetto uygulanan sıçan ve köpekler üzerinde yapılan çalışmada mutajenik veya teratojenik bir etki gözlenmemiştir. Spesifik prostat antijen (PSA) düzeylerini suni olarak azaltarak prostat kanserini maskeleyebileceği yönünde kaygılar vardır. Ancak 1000'den fazla hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada PSA düzeylerindeki bu etki doğrulanmamıştır. Aynı çalışmada finasteridin PSA düzeylerini %41 azalttığı gösterilmiştir (42). Kolestatik hepatite neden olduğunu bildiren bir rapor yayınlanmıştır. Fakat kullanılan ürün başka maddeler de içerdiği için bu vakada saw palmettonun rolü belli değildir. Hepatotoksik etkisi deney hayvanlarında çalışılmış ve karaciğer toksisitesini gösteren biyogöstergelerde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (44). Pek çok raporda prostat kanserli hastaların saw palmetto kullanımını sırasında bacak ve akciğerlerde emboli oluştuğu bildirilmiştir. Kanser hastalığı da pıhtı oluşma riskini artırdığı için

emboliye saw palmettonun neden olup olmadığı kesin değildir (45). Saw palmetto kullanan bazı erkekler tedavide kullanılan ilaçlara göre daha az yaygın olmakla birlikte cinsel istekte azalma, ereksiyon güclüğü, memelerde hassasiyet ve büyüme bildirmişlerdir (43,45). Saw palmetto genel olarak güvenli kabul edilir. Halbuki aktif maddelerinden biri olan  $\beta$ -sitosterol kimyasal olarak kolesterole benzemektedir. Kanda sitosterol konsantrasyonunun artması daha önce kalp krizi geçirmiş insanlarda kalp hastalıklarının şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (45). Prostat kanseri olan erkeklerde kullanımı kontraindikedir (40).

### Saw Palmetto-İlaç Etkileşmelerine Örnekler

Saw palmettonun operasyon sırasında ani kanamaya neden olabileceği bildirilmiştir. Sunulan raporda hastanın NSAİİ veya antikoagülan ajanlar gibi kanamaya neden olabilecek bir ilaç kullanmadığı ve pıhtılaşma bozukluğu olmadığı belirtilmiş, sadece prostat büyümesi nedeniyle saw palmetto kullandığı saptanmıştır. Saw palmetto'nun sikloksijenaz ve 5-lipoksijenaz aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu nedenle platelet fonksiyonlarını bozarak kanamalara sebep olabileceği öne sürülmüştür. Bu yüzden ameliyata girecek veya dental operasyon uygulanacak hastalar, pıhtılaşma bozukluğu olanlar ve kanama riskini artıran ilaçları kullanan insanlar uyarılmalıdır (46). Saw palmetto vücudun östrojen ve testosteron seks hormonlarına olan yanıtını etkileyebilir. Prostat büyümesi tedavisinde finasterid benzeri ilaç kullananlar ve meme kanseri, uterus kanseri gibi hormonal duyarlılığı olanlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (43).

### Kava

Kava kava, *Piper methysticum* bitkisinin kök ve köksü kısımlarından hazırlanan bir ekstredir. Yüzyıllardır Pasifik adalarında yaşayan yerliler tarafından geleneksel bir içki olarak tüketilmektedir. Son 20 yılda anksiyolitik ve sedatif özelliklerinden dolayı batı ülkelerinde herbal preparat olarak kullanımı popülerite kazanmıştır (47). Psikoaktif aktivitesinden içerdiği kavalaktonlar sorumludur. Bunlardan kavain, yangonin ve metistisin aktivitenin %95'ini oluşturur. Kavalaktonlar yoğun olarak bitkinin toprak altı kısımlarında bulunur. Bitkinin gövde ve yaprak kısımları ise pipermetistisin gibi bazı toksik alkaloidler içerir (37).

**Ters Etkiler.** Anksiyolitik etkinliği üzerinde pek çok çalışma yapılmış ve anksiyete tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (47). Ancak son zamanlarda ticari olarak satılan kava preparatlarıyla ilgili hepatotoksositeye neden olduğunu iddia eden raporlar yankı uyandırmış ve pek çok ülkede ürünlerin yasaklanmasını ya da sağlık uzmanları kontrolünde kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir (37).



### Kava-İlaç Etkileşmelerine Örnekler

Kavalaktonların, özellikle metistisin ve dihidrometistisin gibi metilendioksifenil grupları taşıyanların CYP enzimlerinin potent inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. Kava ekstraktı ile kavadan izole edilen kavalaktonlar tek başına, karaciğer mikrozomlarında CYP 2C9 (%92), 2C19 (%86), 3A4 (%78), 2D6 (%73), 4A9/11 (%65), 1A2 (%56) inhibisyonuna neden olmuştur. Kavalaktonların herbirinin tek başına yaptıkları inhibisyon incelenmiş, kavainin hiçbir CYP enzimini inhibe etmediği gösterilmiştir. Bunun yanında desmetoksiyanganoninin anlamlı ölçüde CYP2C9 ve 3A4 enzimlerini; dihidrometistisinin CYP2C9, 2C19 ve 3A4 enzimlerini ve metistisinin ise 2C9, 3A4 ve 2D6 enzimlerini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu araştırmadaki sonuçlara benzer başka çalışmalar da yapılmıştır. Fakat bu çalışmalardan elde edilen sonuçların güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Ancak kava ekstraktları ve kavalaktonlar kullanılan ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu olan CYP enzimlerini inhibe edebilmesinden dolayı farmakokinetik bitki-ilaç etkileşmesi açısından yüksek risk oluşturabileceği tahmin edilmektedir. Kava'nın bu enzimlerle metabolize edilen reçeteli veya reçetesiz ilaçlarla veya diğer bitkisel ürünlerle beraber kullanılması, birlikte kullanılan ilacın veya metabolitinin plazma konsantrasyonunun artmasına ve toksik plazma konsantrasyonuna çıkmasına neden olabilir. Bu enzimlerle metabolize edilen ve sık kullanılan bazı ilaçlara örnek olarak CYP1A2 için: amitriptilin, kafein, diazepam, varfarin; CYP2C9 için: aspirin, fenitoin, tolbutamid, varfarin; CYP2C19 için: amitriptilin, diazepam, imipramin, propranolol; CYP2D6 için: fluoksetin, haloperidol, morfin, pek çok  $\alpha$ -bloker ajanlar; CYP3A4 için: amitriptilin, kalsiyum kanal blokerlerin çoğu, midazolam, pek çok anantifungal ilaç verilebilir. Buna rağmen kava ile ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşmeleri inceleyen sistematik bir çalışma yapılmamıştır. Öngörülen etkileşmeler için ileri in vivo veya klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (37, 47)

**Santral Sinir Sistemi Depresanları.** Kavainin sedatif etkileri yüzünden kavalaktonların benzodiyazepin, barbitürat veya alkol gibi SSS depresanlarının etkilerini güçlendirebileceği hipotezi öne sürülmektedir. Bir vak'a raporunda alprazolam, simetidid ve terazosin kullanan 54 yaşındaki bir hastanın kendi kendine kava kullanmaya başladıktan 3 gün sonra komaya girdiği belirtilmiştir. Kava bileşenleri ile fentobarbital ve pregnan steroidleri arasındaki aditif etkileşmelere işaret eden daha önce yapılmış çalışmalar kava ile alprazolam arasında bu türden bir farmakodinamik etkileşme olabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu varsayım koma halinin kava alımı olmasa bile tek başına alprazolam kullanımına bağlı olarak meydana gelebileceği için eleştirilmiştir. Ayrıca alprazolam gibi bir benzodiyazepin CYP3A4 ile metabolize edilir. Simetidid ise CYP1A2, 2C9, 2C19 ve 3A4'ün potent bir inhibitörü oldu-

ğu için bu olay alprazolam veya kavalaktonların komaya sebep olabilecek konsantrasyonlara çıkmasından kaynaklanmış olabileceği üzerinde de durulmuştur. Oysa hayvan çalışmaları barbitüratlar, fentobarbital, hegzobarbital ve üretan ve glutetimid gibi barbitürat türevi olmayan SSS depresanlarının kavalaktonlar ile sinerjistik etkileşme gösterdiğini desteklemektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada fentobarbitalin indüklediği uyku süresinin dihidrometistisin ile beraber kullanıldığında daha fazla arttığı gösterilmiştir. Daha az olmakla birlikte diğer kavalaktonların da uyku süresini artırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmaların aksine sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, kava ile benzodiyazepinlerden bromazepam arasında ne sinerjistik ne de aditif bir etkileşme gözlenmediği bildirilmiştir (47).

L-dopa'nın kava ile etkileşebileceği bildirilmiştir. Kava ürünü kullanan 76 yaşındaki yaşlı bir Parkinson hastasında L-dopa etkinliğinin azaldığı rapor edilmiştir. Raporunda kava tüketilmeye başladıktan 10 gün sonra hastalık semptomlarının arttığı belirtilmiştir. Bir başka bildiri de parkinson hastalığı olmayan ve kava kullanan 3 kişide distoni ve diskinezi semptomları görülmüştür. Hastalara parkinson tedavisinde kullanılan anti-muskarinik bir ilaç olan biperiden verildikten sonra semptomların hızlı bir şekilde yok olduğu bildirilmiştir. Bu olay da kava ile levodopa arasındaki zıt yönde farmakodinamik etkileşme olabileceğini desteklemektedir (47).

**Antikonvülzan İlaçlar.** Majör kavalaktonların sıçanlarda elektrik şokuna, sitrikin ve fentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı antikonvülzif etki gösterdiği bildirilmiştir. Buna paralel olarak bir başka çalışmada metistisinin antikonvülzif özellikler sergilediği gösterilmiştir. Belirtilen bu antikonvülzan etkinin altında voltaja bağımlı Ca<sup>+</sup> ve Na<sup>+</sup> kanallarının inhibisyonuna bağlı olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle kavalaktonlar ile antikonvülzif ilaçlar birlikte alındığında aditif terapötik etkilerin olabileceği ve letarji ve bilinç bozukluğu gibi yan etkilerin şiddetlenebileceği bildirilmektedir (47).

**MAO İnhibitörleri.** Kavalaktonların Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan selegiline (Seldepar®) gibi MAO-B inhibitörleri ile aditif etkiler gösterebileceği düşünülmektedir (47).

**Antikoagülan İlaçlar.** In vitro bir deneyde kavainin plateletlerde doza bağımlı olarak antitrombotik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Etki mekanizması olarak kavainin siklooksijenaz (COX-2) enzim inhibisyonu yaptığı öne sürülmektedir. Bu nedenle dipiridamol ve aspirin gibi antiplatelet veya varfarin gibi antikoagülan ajanlarla etkileşebileceği kabul edilmektedir. Varfarin esas olarak kava ekstraktları ve pek çok kavalakton tarafından inhibe edilen CYP3A4 enzimi ile metabolize edildiği için kava ile varfarin arasında farmakokinetik etkileşme de mümkün olabilir (47).



### Sarımsak (Garlic)

Tarihin ilk çağlarından beri kullanılan sarımsak üzerinde en çok araştırma yapılan tıbbi bitkilerden birisidir. Sanskrit kayıtları yaklaşık olarak 5000 yıl önce tedavi edici olarak kullanıldığını göstermektedir. Çin tıbbında ise en az 3000 yıldır kullanıldığı bilinmektedir. Mısırlılar, Babilonlular, Roma ve Yunanlılar da iyileştirici olarak sarımsağı kullanmışlardır. Bulba (etli kısmı) kurutulup toz edildikten sonra tablet haline getirilen formu en çok satılan ticari formudur (16). Yapısında yüksek konsantrasyonda sülfür içeren bileşikler bulunur. Başta alisin olmak üzere tiyosülfonatlar ve diğer kükürtlü bileşikler sarımsaktaki aktif maddelerdir. 33 çeşit kükürt bileşiği, 17 çeşit aminoasit (bunlara vücut tarafından doğrudan sentezlenmiyip, gıdalarla alınması gereken aminoasitlerin tümü dahildir), çeşitli enzimler (allinaz, peroksidaz, mirosinaz), proteinler, lipidler, fosfor, potasyum ve çinko başta olmak üzere 23'den fazla bileşeni vardır. Aynı zamanda düşük konsantrasyonda selenyum, vitamin A ve C, kalsiyum, magnezyum, sodyum, demir, mangan ve B kompleks vitaminleri de içermektedir. Sarımsağa özgü kokuyu veren allisin, sarımsağın ezilmesi veya çiğnenmesi sonucu hücre membranına lokalize olmuş allinaz enziminin sülfürlü bir amino asit olan alliin ile temas etmesi sonucu oluşur (16,48,49). Mide asidi allinaz enzimini inhibe ettiği için alliin ve allinaz içeren kurutulmuş sarımsak preparatlarının etkili olabilmesi için preparatlar enterik kaplanmalıdır. Allinaz enzimi ısı ile de deaktive olduğu için pişirilmiş sarımsak tıbbi olarak daha az etkilidir. Ayrıca allisin yağlı formülasyonlarda stabil olmadığı için formülasyonun özellikleri etken madde miktarını etkileyebilir (48,50).

1858'de Pasteur sarımsağın antibakteriyel aktivitesine işaret etmiştir. I. ve II. Dünya Savaşları sırasında gangreni önlemek için antiseptik olarak kullanılmıştır. Dünya genelinde hipertansiyon, enfeksiyon, yılan ısırıkları dahil pek çok hastalığın tedavisinde ve bazı kültürlerde kötü ruhları kovmak için kullanılmıştır. Günümüzde kardiyovasküler komplikasyonları ve kolesterol düzeyini azaltmak için olduğu kadar antineoplastik ve antimikrobiyal özelliklerinden dolayı da kullanılmaktadır (48). Sarımsağa ait olduğu ileri sürülen antitrombotik, antimikrobiyal, antioksidan ve hipolipidemik etkilerin allisin ve diğer yıkım ürünleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Antineoplastik etkisi sülfür bileşenleri veya bilinmeyen diğer bileşenleri ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (48,50). Sarımsağın antihipertansif etkisi çok araştırılan bir konu olmasına rağmen etkinliği halen tartışılmaktadır (48). Epidemiyolojik bulgular fazla miktarda sarımsak, soğan ve pırasa gibi diğer allium türü sebzeleri tüketenlerde mide ve kolon kanseri riskinin azaldığını göstermektedir (48). Gram (+) ve (-) bakterilere, virüs, mantar ve parazitlere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Sarımsak geleneksel olarak dahilen ve haricen enfeksiyonların tedavisinde, diyareden soğuk algınlığına ve siğil tedavisine kadar değişen pek çok alanda kullanılmıştır. Ancak pek az klinik çalışma bu etkileri desteklemektedir (48).

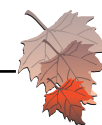
**Ters Etkiler.** Yetişkinler tarafından günde bir veya iki diş çiğ sarımsak alınması güvenli kabul edilmektedir. En yaygın yan etkisi kötü vücut ve nefes kokusudur. Özellikle aç karna aşırı miktarda çiğ sarımsak tüketimi, bağırsak gazları ve bazı gastrointestinal problemlere ve bağırsak mukozasındaki normal floranın değişmesine neden olabilir. Çiğ sarımsağın topikal uygulanması allerjik dermatit, yanık ve kabarcıklara neden olduğu bildirilmiştir (48).

### Sarımsak-İlaç Etkileşmelerine Örnekler

İlaç metabolizmasına etkisi olmadığı düşünülmektedir. Antitrombotik etkisinden dolayı aspirin dahil NSAİİ, antikoagülan ve antiplatelet ilaçları kullanan hastalarda kanama riskinin arttığı tespit edilmiştir. Kanama zamanını uzatabileceği ve sponstan kanamalara neden olabileceği için yüksek dozda sarımsak kullanımını ameliyattan 7-10 gün önce bırakmak önemli bir tedbir olur (48,50). Sarımsak preparatları kan şekerini düşürebildiği için hipoglisemiye neden olabileceği konusunda uyarılması önerilmektedir (50).

### KAYNAKLAR

1. Gürün MS. Bitkisel tıp. ANKEM Derg 2004; 18: 133-136.
2. Şarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat. Sted 2005; 14: 182-187.
3. Ernst E. The efficacy of herbal medicine-an overview. Fundam Clin Pharmacol 2005; 19: 405-409.
4. T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu. Nüfus istatistikleri ve projeksiyonları. Yaş grubuna göre yıl ortası nüfus projeksiyonları, 2000-2020. Online olarak [http://www.tuik.gov.tr/PrelstatistikTablo.do?istab\\_id=243](http://www.tuik.gov.tr/PrelstatistikTablo.do?istab_id=243) adresinden ulaşılabilir.
5. Yoon SL, Schaffer SD. Herbal, prescribed, and over-the-counter drug use in older women: Prevalance of drug interactions. Geriatric Nursing 2006; 27: 118-129.
6. Patterns of medication use in the United States, A report from the slone survey, Slone epidemiology center at Boston University, 2004. Available online at: <http://www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyReport2004.pdf> Accessed 13/08/ 2007.
7. Stupay S, Sivertsen L. Herbal and nutritional supplement use in the elderly. Nurse Practitioner 2000; 25: 56- 67.
8. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000; 355: 134-138.
9. Kostka-Rokosz MD, Dvorkin L, Vibbard KJ, Couris RR. Selected herbal therapies: A review of safety. Nutr Today 2005; 40: 17-28.
10. Ernst E. Risks of herbal medicinal products. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13: 767-771.
11. Buttar H S, Jones KL. What do we know about the reproductive and developmental risks of herbal and alternate remedies. Birth Defects Res (part B) 2003; 68: 492-493.
12. Şahin G, Girgin G, Erkekoğlu P, Baydar T. Yaşlılıkta sık kullanılan ilaçlarla ilgili etkileşimler ve toksikolojik sonuçları. in Geriatri ve Gerontoloji. TEB Eczacılık Akademisi Yayını, Yayın No 4, Fersa Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, 2007, pp. 93-104.



13. Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between ginseng and prescription medications. *Geriatrics* 2005; 60: 16-17.
14. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with ginkgo biloba. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 755-758.
15. Egb 761: Ginkgo biloba extract, Ginkor. *Drugs RD* 2003; 4: 188-193.
16. Fetrow CW, Avila JR, (eds) *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. Springhouse Corporation, Pennsylvania, 1999.
17. Luo Y. Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and ginkgo biloba leaf extract. *Life Sci* 2006; 78: 2066-2072.
18. Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics* 2005; 60: 30-33.
19. Medline Plus; A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health. Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.). Last updated on 16 October 2007. Available online at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginkgo.html>.
20. Matthews MK. Association of ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.
21. Gold JL, Laxer DA, Dergal JM, Lanctot KL, Rochon PA. Herbal-drug therapy interactions: A focus on dementia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 29-34.
22. Vale S. Subarachnoid hemorrhage associated with ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352: 36.
23. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46:1775-1776.
24. Galluzi S, Zanetti O, Binetti G. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; 68: 679-683
25. Medline Plus; A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health. Ginseng. Last updated on 16 October 2007. Available online at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginseng.html>
26. Chang YS, Seo E, Gyllenhaal C, Block KI. Panax ginseng: a role in cancer therapy? *Integ Cancer Ther* 2003; 2: 13-33
27. Kiefer D, Pantuso T. Panax ginseng. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1539-1542.
28. Shane L. Biological complementary therapies: a focus on botanical products in diabetes. *Diabetes Spectrum* 2001; 14: 200-209.
29. Cupp MJ. Herbal remedies: Adverse effects and drug interactions. *Am Fam Physician* 1999, 59: 1239-1245.
30. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 2001; 61: 2163-2175.
31. Izzo AA, Carlo GD, Borelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
32. King ML, Adler SR, Murphy LL. Extraction-dependent effects of American ginseng (*Panax quinquefolium*) on human breast cancer cell proliferation and estrogen receptor activation. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 236-243
33. Monograph, *Hypericum perforatum*. *Altern Med Rev* 2004; 9: 318-325.
34. Choudhuri S, Valerio LG. Usefulness of studies on the molecular mechanism of action of herbal/botanicals: The case of St. John's wort. *J Biochem Mol Toxicol* 2005; 19: 1-11.
35. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, Bent S, Boon H, Ernst E, Natural Standard Research Collaboration. St. John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics* 2003; 44: 271-282.
36. Bressler R. St. John's wort and prescription medications. *Geriatrics* 2005; 60: 21-23.
37. Singh YN. Potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 108-113.
38. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 262-276.
39. Kligler B. Echinacea. *Am Fam Physician* 2003; 67: 77-80.
40. Bressler R. Herb-drug interactions: Interactions between saw palmetto and prescription medications. *Geriatrics* 2005; 60: 32.
41. Markowitz JS, Donovan JL, Devane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, Chavin KD. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 536-542.
42. Gordon AE, Shaughnessy AF. Saw palmetto for prostate disorders. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1281-83.
43. MayoClinic, *Drugs & Supplements*. Saw palmetto (*Serenoa repens*). Last updated on 1 May 2006. Available online at: [http://www.mayoclinic.com/health/saw-palmetto/NS\\_patient-sawpalmetto](http://www.mayoclinic.com/health/saw-palmetto/NS_patient-sawpalmetto).
44. Singh YN, Devkota AK, Sneed DC, Singh KK, Halaweish F. Hepatotoxicity potential of Saw Palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine* 2007; 14: 204-208
45. Wikipedia; the free encyclopedia. Saw palmetto extract. Last updated on 22 October 2007. Available online at: [http://en.wikipedia.org/wiki/Saw\\_palmetto\\_extract](http://en.wikipedia.org/wiki/Saw_palmetto_extract).
46. Cheema P, El-Mefty O, Jazieh AR. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. *J Intern Med* 2001; 250: 167-169. [iki.com.tr/Saw\\_palmetto\\_extract](http://www.iki.com.tr/Saw_palmetto_extract)
47. Anke J, Ramzan I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst). *J Ethnopharmacol* 2004; 93: 153-160.
48. Tattelman E. Health effects of garlic. *Am Fam Physician* 2005; 72: 103-106.
49. Vikipedi; özgür ansiklopedi. Sarımsak. En son 16 Ağustos 2007 tarihinde güncellenmiştir. Online olarak [http://tr.wikipedia.org/wiki/Sarımsak\\_adresinden\\_ulaşılabilir](http://tr.wikipedia.org/wiki/Sarımsak_adresinden_ulaşılabilir).
50. Quannetta ET, Colquist S, Maradiegue A. What's cooking with garlic: Is this complementary and alternative medicine for hypertension? *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17: 381-385.