SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE TOPLUM İÇİN
SAĞLIĞIN KORUNMASINDA
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ REHBERİ

1

A'dan Z'ye Bitki-İlaç Etkileşimleri

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz



hayykitap



Benim manevi mirasım bilim ve akıldır. Benden sonra, beni benimsemek isteyenler, bu temel mihver üzerinde aklın ve bilimin rehberliğini kabul ederlerse, manevi mirasçılarım olurlar.

Gazi Mustafa Kemal Atatürk

A'dan Z'ye Bitki-İlaç Etkileşimleri Kitabımız
Cumhuriyetimizin 100. Yılına armağanımızdır

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe-Kuruüzüm-Uz

Bilim; tekrarlanabilen gözlemleri ve test edilebilen hipotezleri içeren bir sorgulama sürecidir.

Hayykitap - 1033
Hayat Güzeldir - 120

A'dan Z'ye
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ-1

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

Hayykitap Genel Yayın Yönetmeni: Rauf Baysal
Sağlık Yayın Yönetmeni: Nihal Doğan
Editör: Tülin Açıkbaş
Kapak Tasarımı: Mükremin Seçim
Sayfa Tasarımı: Turgut Kasay

ISBN: 978-625-8222-81-4
1. Baskı: İstanbul, Kasım 2023

Baskı: Yıkılmazlar Basım Yay.
Prom. ve Kağıt San. Tic. Ltd. Şti.
15 Temmuz Mah. Gülbahar Cad. No: 62/B
Güneşli - İstanbul
Sertifika No: 45464
Tel: 0212 630 64 73

Hayykitap
Anadolu Hisarı Mah. Sine Sk. No: 45/1
Beykoz 34810 İstanbul
Tel: 0212 352 00 50 Faks: 0212 352 00 51
info@hayykitap.com
www.hayykitap.com
facebook.com/hayykitap
twitter.com/hayykitap
instagram.com/hayykitap
Sertifika No: 12408

© Bu kitabın tüm hakları
Hayygrup Yayıncılık A.Ş.'ye aittir.
Yayınevimizden yazılı izin alınmadan kısmen veya
tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez,
çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Sağlık Çalışanları ve Toplum İçin
Sağlığın Korunmasında Bitki-İlaç Etkileşimleri Rehberi

A'dan Z'ye
Bitki-İlaç Etkileşimleri
-1-

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

Bu kitapta sunulan bilgiler, bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkabilecek bitki-ilaç etkileşimleri sonucu oluşabilecek sağlık sorunlarına dikkat çekmek; hekim ve eczacılar başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına ve topluma bilgi aktararak bu konuda bir farkındalık yaratmak amacıyla derlenmiştir.

Kitapta klinik çalışmalar öncelenmiş, bunun yanı sıra vaka raporu, in vitro, in vivo ve ex-vivo çalışmaların sonuçları da dahil edilmiştir. İlaç kullanan hastalar eş zamanlı olarak bitki kullanımlarını mutlaka hekimlerine bildirmelidir. Hastalar etkileşimleri dikkate almalı, bitkisel ürün kullanmak için ilaçlarını kesinlikle bırakmamalı, istenmeyen bir durumla karşılaştıklarında hekimlerine bilgi vermelidirler. Kullanılması düşünülen bitkisel ürünlere ait muhtemel etkileşimler için bir eczacıya danışılmalıdır. Bu kitapta verilen bilgilerin yanlış yorumlanması kullanıcının sorumluluğundadır.

Yazarlara atıf yapılmadan eserden alıntı yapılamaz; eser çoğaltılamaz, e-kitap haline getirilemez, internetten indirme linki verilemez. Fikri hakların korunması temel insan haklarından biridir.

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer

1979 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuş ve akademik yaşamına Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda başlamıştır. Yüksek lisansını burada tamamladıktan sonra 1991 yılında J.W. Goethe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoloji dalında doktora derecesini almıştır. Diğer akademik aşamalarını Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirmiş ve 2002 yılında profesör olmuştur. 1998 yılında Göttingen Georg-August Üniversitesi'nde araştırmacı, 1999-2000 yılları arasında Leipzig Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde konuk öğretim üyesi olarak bulunmuştur. Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin kuruluşuna, İnönü Üniversitesi ve KKTC Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakülteleri'nde eğitime destek vermiştir. Yönetiminde tamamlanan 8 adet doktora ve 7 adet yüksek lisans tezi bulunmaktadır. Tıbbi bitkilerin kalite kontrolleri, ilaç adayı moleküllerin izolasyonu, yapılarının tayini ve tıbbi etkileri konularında 150 civarında bilimsel makalesi, uluslararası ve ulusal dergilerde yayınlanmıştır. *Tıbbi Çay Reçeteleri* kitabının yazarı ve *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler, A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular, A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları (1-6)* kitaplarının yazarlarından ve farklı yıllarda yayınlanmış FFD-Monografları kitaplarının editörlerindendir. 2003-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı, 2010-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı olarak görev yapmıştır. Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği Yönetim Kurulu Başkanlığı ve Bilim Kurulu Üyeliği (2003-2018), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu Üyeliği (2010-2013), İlaç Sanayii Teknik Komitesi Üyeliği (2013-2018), Türk Farmakopesi Doğal Ürünler Çalışma Grubu Üyeliği (2015-2018), Hacettepe Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (HÜGTAM) Müdürlüğü (2018-2021) görevlerinde bulunmuştur. 2011 yılından itibaren Strazburg'ta Avrupa Konseyi bünyesinde yer alan Avrupa Farmakopesi (EDQM) 13/B Uzmanlar Grubu Türkiye Delegesi olarak görev yapmaktadır. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Üyesidir.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Ocak 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Kasım 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Ekim 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Eylül 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Ağustos 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular,* 1. Baskı Mart 2021, 3. Baskı Haziran 2022
- *Tıbbi Çay Reçeteleri,* 1. Baskı Mart 2020, 3. Baskı Mayıs 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022

Prof. Dr. Tayfun Ersöz

1980 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuş ve aynı yıl bu fakültenin Farmakognozi Anabilim Dalı'nda akademik yaşantısına başlamıştır. Tüm akademik aşamalarını bu anabilim dalında gerçekleştirmiş ve 2002 yılında profesör kadrosuna atanmıştır. Prof. Dr. Tayfun Ersöz, H.Ü. Eczacılık Fakültesi ve İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ndeki akademik görevlerinin yanı sıra, H.Ü. Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Başkan Yardımcılığı (2000-2003); Meslek Bilimleri Bölümü Başkanlığı (2003-2006), H.Ü. Eczacılık Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Koordinatörlüğü (2008-2012) görevlerini de üstlenmiştir. 2010-2016 yılları arasında da T.C. Sağlık Bakanlığı Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu'nda üye olarak görev yapmıştır. 2003-2005 döneminde Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği (FFD) Yönetim Kurulu Üyeliği ve 2005-2007 döneminde Denetleme Kurulu Üyeliği görevlerinde bulunmuş olup, 2007-2018 yılları arasında bu derneğin bilim kurulunda ve 2015-2018 yılları arasında da yönetim kurulunda görev yapmıştır. Tıbbi bitkilerden etken madde izolasyonu, yapı tayini ile tıbbi bitkilerin etkilerinin incelenmesi, başlıca bilimsel çalışma konuları arasında yer almaktadır. Prof. Dr. Tayfun Ersöz, Mart 2016 tarihinde emekli olmuş, daha sonra 2016-2019 yılları arasında KKTC Lefke Avrupa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapmıştır. 2020 yılından beri Avrupa Bilimsel Fitoterapi Birliği (European Scientific Cooperative on Phytotherapy-ESCOP) Bilimsel Komitesi Danışman Editörler Kurulu Üyesi olarak görev yapmaktadır.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Ocak 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Kasım 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Ekim 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Eylül 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Ağustos 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular,* 1. Baskı Mart 2021, 3. Baskı Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022

Prof. Dr. Bilge Şener

1974 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden birincilikle mezun oldu. 1977 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Farmakognozi alanında doktor unvanını aldı. 1981 yılında doçent ve 1987 yılında profesör oldu. 1982-2002 ve 2013-2016 yılları arasında kurucusu olduğu Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı, 1987-1994 yılları arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı ve 1994-1997 yılları arasında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı olarak görev yaptı. Ulusal ve uluslararası bilimsel organizasyon ve komisyonların başkanlık ve üyeliklerini, Avrupa Farmakopesi Türkiye Delegasyonu, Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Komisyonları Üyeliği görevlerini de ifa etmiştir. Biyoaktif doğal bileşiklerin tespiti ile ilgili konularda ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanmış makaleleri, derlemeleri, ulusal ve uluslararası kuruluşların desteklediği projeleri, kongre bildirileri bulunmaktadır. Farmakognozi ve fitoterapi lisansüstü eğitim programlarını da sürdürmüştür. Çalışma alanları arasında bitkisel ilaçların ve nutrasötiklerin kalite kontrolleri ve bunlarla ilgili mevzuat konuları da yer almaktadır. Prof. Dr. Bilge Şener, 23 Temmuz 2020 tarihinde emekli olmuştur. Halen International Center for Chemical and Biological Sciences-University of Karachi'de doktora programlarına katkı sağlamaktadır.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Ocak 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Kasım 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Ekim 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Eylül 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Ağustos 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular,* 1. Baskı Mart 2021, 3. Baskı Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022

Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

1992 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuştur. 1994'de H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programına başlayarak araştırma görevlisi olarak atanmıştır. 1996 yılında yüksek lisansını ve 1999 yılında doktorasını tamamlamıştır. Farmakognozi ve Farmasötik Botanik alanında 2004 yılında doçent ve 2010 yılında profesörlük unvanını almıştır. Doktora eğitimi sonrasında Almanya Georg-August Üniversitesi'nde araştırma faaliyetlerinde bulunmuştur. Farmakognozi alanında tıbbi bitkilerin fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları ve fitoterapi konusunda araştırmalar yapmakta ve eğitime katılmaktadır. Yönetiminde tamamlanan ve halen devam etmekte olan yüksek lisans ve doktora tez danışmanlıkları bulunmaktadır. Ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanmış makaleleri, derlemeleri, kitap bölümleri ve kongre bildirileri bulunmaktadır. Birçok ulusal ve uluslararası indekslerce taranan dergilerde ve projelerde değerlendirme ve hakemlik yapmıştır. Alanı ile ilgili olarak çeşitli dergilerde editörlük, editörler ve yayın kurulu üyeliği görevlerinde bulunmuştur. Devam etmekte olan TÜBİTAK projelerinin yanı sıra çeşitli kuruluşlarca desteklenen 13 araştırma projesinde yer alarak çalışmalarını tamamlamıştır. 2003-2004 yılı Hacettepe Üniversitesi Bilimde Teşvik Ödülü'nü almaya hak kazanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2017 yılında yayınlanan 'Türk Farmakopesi Doğal Ürünler Çalışma Grubu'nda yer almıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda, Geleneksel ve Bitkisel Tıbbi Ürün İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu üyesi olarak görev yapmıştır. Hacettepe Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Merkezi Müdür Yardımcılığı görevini yürütmüştür. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı başkanlığını yürütmekte olup, eğitim ve araştırma faaliyetlerine devam etmektedir.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023

İçindekiler

Önsöz **13**
Genel Tanımlar **16**
Özel Notlar **21**

Birinci Bölüm
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN MEKANİZMALARI **23**

İkinci Bölüm
KISALTMALAR
SÖZLÜK **39**

Üçüncü Bölüm
BİTKİLER VE İLAÇ GRUPLARI **65**
Adaçayı *Salvia L.* Türleri 67
Afrika Sardunyası *Pelargonium sidoides* DC. 108
Akdiken *Rhamnus cathartica* L. 114
Akgünlük *Boswellia serrata* Roxb. *B. carteri* Birdw. 118
Alıç *Crataegus laevigata* (Poir.) DC., *Crataegus monogyna* Jacq. 130
Aloe *Aloe vera* (L.) Burm. f., *Aloe ferox* Mill. 142
Altınmühür *Hydrastis canadensis* L. 154
Anason *Pimpinella anisum* L. 177
Ashwagandha (Hint Ginsengi) *Withania somnifera* (L.) Dunal. 180
Atkestanesi *Aesculus hippocastanum* L. 191
Atkuyruğu *Equisetum arvense* L. 197
Biber *Capsicum annuum* L. 205
Biberiye *Rosmarinus officinalis* L. 216
Black Cohosh (Karayılanotu) *Cimicifuga racemosa* L. 226
Çarkıfelek *Passiflora incarnata* L. 236
Çemenotu *Trigonella foenum-graecum* L. 245

Çin Geveni *Astragalus membranaceous* (Fisch. ex Link) Bunge 253
Devedikeni *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 268
Dong Quai (Çin Melekotu) *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels..... 290
Duvar Sarmaşığı *Hedera helix* L. 297
Ekinezya *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea angustifolia* DC.,
Echinacea pallida (Nutt.) Nutt. 302
Evening Primrose *Oenethera biennis* L. 320
Feverfew *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip 337
Ginkgo *Ginkgo biloba* L. 342
Ginseng (Kore Ginsengi, Amerikan Ginsengi)
Panax ginseng C.A. Meyer; *Panax quinquefolius* L. 369
Goji Berry *Lycium barbarum* L.; L. *chinense* Mill. 407
Greyfurt *Citrus paradisi* Macfad. 421
Hatmi *Althaea officinalis* L. 457
Hayıt *Vitex agnus-castus* L. 465

Önsöz

Yaklaşık 150 yıl önce bütün ilaçlar doğal kaynaklardan elde edilmekteydi. Doğal kaynak denince akla hemen bitkiler gelse de hayvansal ve mineral kaynaklar da doğal ürün kaynağı kapsamı içinde yer almaktadır.

Tedavi edici pek çok bitki yanında, zehirli (toksik) olan bitkiler ile hem tedavi edici etkisi olup hem de çok zehirli olan bitkiler de bulunmaktadır.

Zehirli olmayan ve tedavi edici etkisi olan bitkiler, önceleri çay şeklinde kullanılmış, tıbbi bitkilerin popülaritesi arttıkça ilaç formuna (kapsül, tablet, standardize ekstre) getirilmiştir. 2000'li yılların başından itibaren ilaç formundaki bitkisel ürünlere rağbet artmaya başlamıştır.

Bitkiler, ekstre edilip standardize ekstre olarak tedavi edici etkileri nedeniyle kullanılabildiği gibi bitkilerden ilaç adayı olabilecek etkili hammaddeler de izole edilebilir. İzole edilen bu bileşikler ya doğrudan ilaç haline getirilerek kullanılır (morfin, kodein, digoksin vb) ya da model olarak kabul edilip daha düşük maliyetli sentetik ürünler tasarlanır. Bugüne kadar hiçbir sentetik ilaç molekülü doğal modeli olmadan tasarlanmamıştır.

Son yıllarda bitkisel ürünlere rağbetin daha da artması ve özellikle yaşlılar arasında bitkilerin tedavilerinde kullanılan ilaçlarla birlikte alınması ile tıbbi bitki-ilaç etkileşmeleri de gündeme gelmeye başlamıştır. Ancak bu durum uzun bir süre hiç dikkate alınmamış ve görmezden gelinmiştir. Uzun yıllardan beri uzmanlar tarafından çok iyi bilinen ancak bazı sağlık profesyonelleri için yeni bir keşif olarak değerlendirilen 'greyfurt suyunun ilaç metabolizmasını değiştirdiği' bilgileri ise çok da uzun olmayan bir süre önce şaşkınlık yaratmıştır. Bu bilgi ilk kez 1989 yılında yayınlanmış olmakla birlikte hekimlerin ve halkın bilgi sahibi olması çok daha sonra gerçekleşmiştir.

Ne yazık ki, bitkisel ürünlerin güvenliği konusunda yeterli bilgi sahibi olmadan bu tip ürünlerin tamamlayıcı tıp uygulamalarında kullanımları dünya çapında oldukça popülerdir. Günümüzdeki veriler ışığında bitkisel

ürünlerin ve konvansiyonel ilaçların eş zamanlı tüketiminin ciddi bir endişe kaynağı olduğu görülmektedir. Bitki-ilaç etkileşimi klinik olarak önemlidir. Bir dizi bitkisel ürün için potansiyel bitki-ilaç etkileşimi konusu klinik olmayan çalışmalardan elde edilmiş sonuçlara dayansa da bazı etkileşimler vaka raporları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile belgelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda bitkiler ile ilaçlar arasında gözlenen farmakokinetik etkileşimlerin çeşitli mekanizmaları tanımlanmış, ilaçların emilimi, mide-bağırsak fonksiyonlardaki değişiklikler, metabolik enzimlerin ve taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu veya inhibisyonu, ilaçların ve metabolitlerinin böbrekten atılımının değişimi gibi faktörler tespit edilebilmiştir.

Bitkilerin içerdiği fitokimyasalların farmakolojik özelliklerinden dolayı, farmakodinamik etkileşimlerin de meydana geldiği bilinmektedir. Etkiler sinerjistik, aditif veya antagonistik olabilir. Hastaların yetersiz geri bildirimi ve sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından etkileşimlerin hemen belirlenememesi, klinik olarak ilgili etkileşimlerin kapsamlı bir şekilde derlenmesini sınırlayan başlıca faktörler olarak tanımlanmaktadır. Dolayısı ile bu tip bilgiler kimi zaman anekdot raporları olarak ortaya çıkabilmektedir.

Sağlık profesyonelleri ve ilaç keşfi ile ilgili bilim insanları arasında etkileşim konusunda artan bir farkındalık düzeyi gereklidir. Etkileşimler ile ilgili mevcut bilgiler, klinik uygulamalar için yetersiz olduğundan, bu alanda klinik olarak daha fazla araştırma gereklidir.

Bitki-ilaç etkileşimlerinin klinik önemini netleştirmek ve belirlemek için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle terapötik indeksi dar ilaçları (siklosporin, digoksin, hipoglisemikler, lityum, fenitoin, prokainamid, teofilin, trisiklik antidepresanlar ve varfarin gibi) alan hastaların bitkisel ürünleri kullanmaları önerilmemelidir. Terapötik indeksi dar olan tüm ilaçlar, bitkisel ürünlerle birlikte kullanıldıklarında ya daha fazla yan etkiye sahip olabilir ya da daha az etkili olabilirler.

Yıllardan beri tıbbi bitkiler ve etkileri konularında bilimsel araştırmalar yapan akademisyenler olarak, bitki-ilaç etkileşimleri konusunda hekimler ile eczacılar başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına ve topluma bilimsel literatürlere dayalı ve sade bir dil kullanarak anlaşılır bir rehber hazırlamak ve toplum sağlığına katkı sunmak istedik.

2 cilt olarak düzenlediğimiz bu rehberin 1'inci cildinde çok kullanılan bitkilerden 29 tanesinin, 2'nci cildinde ise 33 tanesinin genel özellikle-

ri, formülleriyle birlikte kimyasal içerikleri, ilaçlarla etkileşim mekanizmaları ve sonuçları yer almıştır. Kitapta kullanılan kısaltmalar ve geçen tıbbi terimler, KISALTMALAR ve SÖZLÜK bölümünde açıklanmıştır.

Uzun yıllara dayanan hazırlama sürecinden sonra elinizde tuttuğunuz bu kitabımızdan yararlanmanızı diler, saygılarımızı sunarız...

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

Genel Tanımlar

Tıbbi Bitki

Tamamı veya herhangi bir organı ile hastalıkların tedavisinde, hastalıklardan korunmada, sağlığın sürdürülmesinde veya ilaç etkin bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan bitkiler.

Bitkisel Drog

Tıbbi bitkilerden hazırlanan ilaç hammaddeleri. Bütün, parçalanmış veya kesilmiş bitkiler, bitki kısımları, algler, mantarlar veya likenlerin işlenmemiş şekli olarak kullanılırlar. Genellikle kurudurlar. Bitkisel droglar standardize edildikten sonra bitkisel ilaç hazırlamada kullanılır.

Bitkisel drogların standardizasyonu için gerekli olan özellikler, her drog için ayrı ayrı hazırlanan Farmakope monograflarında verilir. Bir bitkisel droğun Farmakopeye veya diğer monograf kitaplarına girebilmesi için geleneksel kullanımdan geliyor olması önemlidir. Bir bitkisel droğun geleneksel kullanımdan geliyor olması etkinliğinin ve güvenliliğinin kanıtlanmış olması anlamına gelmektedir.

Farmakope

İlaç üretiminde kullanılan doğal ve sentetik kaynaklı etkin ve yardımcı maddelerin özelliklerinin, nitel ve nicel çözümleme yöntemlerinin yer aldığı, ilaç hazırlanmasında yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken ulusal ve uluslararası kuralları ve yöntemleri içeren yasa niteliğindeki resmi kitaplar.

Farmakope, etkin ve yardımcı maddelerin genel özellikleri yanında kalite kontrolleri, standardizasyon gibi konular için gerekli olan spesifikasyonların yer aldığı monograflardan oluşur.

Monograf Kitabı

Konu ile ilgili tüm makaleleri bilimsel dergilerden toplama, karşılaştırma, analiz edebilme, bütünleyebilme, sentezleyebilme yetisine sahip olan yazarlar tarafından bilimsel literatürler kullanılarak hazırlanan, belirli bir uzmanlığa dayanan bilgileri içeren ve diğer uzmanların kullanımına sunulan bilimsel derleme kitabı.

Bitkisel Drog Preparatı

Bitkisel droglardan bir işlem (toz etme, ekstraksiyon, distilasyon, sıkma, fraksiyonlama, yoğunlaştırma veya fermentasyon) sonucu hazırlanan bitkisel ilaç hammaddeleri.

Bu hammaddeler toz edilmiş droglar, ekstreler, tentürler, uçucu yağlar, sabit yağlar ve usareler olarak bilinir.

Toz Edilmiş Bitkisel Drog

Bitkisel drogların toz edilmesi sonucu hazırlanan ürün. Özellikleri Farmakopelerdeki 'Genel Bitkisel Drog' monograflarına uymalıdır.

Standart Toz Drog

Standartlığı sağlamak için toz edilmiş bitkisel drogların laktoz veya başka bir katkı maddesi ile karıştırılması ile hazırlanan ürün. Özellikleri Farmakopelerdeki 'Genel Bitkisel Drog' monograflarına uymalıdır.

Çay

Bitkinin ilgili kısımlarından infüzyon, dekoksiyon veya maserasyon yöntemleri ile hazırlanan sulu çözeltiler.

İnfüzyon (Demleme)

Parçalanmış bitki kısmı (veya bitki karışımı) üzerine kaynar su ilave edilir, karıştırılır, kapağı kapatılarak 15-20 dakika demlenir, süzülür, ılık ve taze tüketilir. Genellikle toprak üstü kısımları (herba) veya yaprak ya da çiçek gibi kısımları kullanılan bitkilere uygulanır.

Dekoksiyon (Kaynatma)

Parçalanmış bitki kısmı (veya bitki karışımı) üzerine soğuk su ilave edilir, kaynayıncaya kadar ısıtılır, ardından ısı düşürülür ve düşük ısıda sık sık karıştırılarak 30 dakika bekletilir. Sıcakken süzülür. Genellikle kök, kabuk, odun gibi sert kısımları kullanılan bitkilere uygulanır.

Maserasyon (Islatma)

Parçalanmış bitki kısmı (veya bitki karışımı) üzerine soğuk su ilave edilir, birkaç saatten birkaç güne kadar değişen sürelerde, oda sıcaklığında bekletilir. Ara sıra çalkalanır veya karıştırılır, süzülür, soğuk olarak veya ısıtılarak içilir. Özellikle müsilaj içeren (ebegümeci çiçek ve yaprakları ile keten tohumu vb) droglarda kullanılır. Çünkü sıcaklık, müsilajlı maddelerin akışkanlığını azaltarak süzülmesini güçleştirir. Ayrıca çaya geçmesi istenmeyen etkili maddeler varsa ve bu maddeler sıcak suda daha fazla çözünüyorsa maserasyon yapmak daha uygun bir yöntemdir.

Tentür

Parçalanmış bitki kısımlarının etanol-su karışımında bekletilmesi sonucu hazırlanan ürün. Etanol kullanılarak bitki kısımlarının suda çözünemeyen etkili bileşiklerinin çözünmesi sağlanır. Hangi bitki kısmının kullanılacağı, kullanılacak bitkiye göre değişir. Kullanılacak etanol-su oranları bitki kısmının kimyasal içeriğine ve beklenilen etkiye göre ayarlanır. Genellikle damla şeklinde dahilen kullanılır. Haricen kullanılan tentürler de vardır.

Tentür hazırlamak için kurutulmuş bitki kullanılıyorsa, genellikle 1 kısım bitki kısmı, 4 kısım sıvı (1:4); taze bitki kullanılıyorsa, 1 kısım bitki kısmı, 1 kısım sıvı (1:1) oranları kullanılır. Bitkilere göre farklı oranlar kullanılabilir. Gerekli oranlar, kitabın ilgili kısımlarında belirtilmiştir.

Ekstre (Özüt)

Özellikleri farmakope monografılarına uygun olan bitkisel droglardan, çeşitli çözücüler kullanılarak yapılan tüketmeler sonucu hazırlanan, etkili bileşik veya bileşikleri ya da markör (işaretleyici) bileşikleri çözünmüş ve yoğun halde bulunduran sıvı, yarı katı, yumuşak veya kuru ürün. Özellikleri farmakopelerdeki 'Ekstreler' monografılarına uymalıdır.

Standart Ekstre

Bilimsel olarak tedavi edici bir etkiye sahip bileşik veya markör (işaretleyici) ya da bileşik gruplarının farmakopede belirtilen sınırlar içerisinde ayarlanması ile hazırlanan ekstre.

Bitkisel ilacın elde edildiği bitkinin yetiştiği yer, mevsim koşulları, bitki kısımlarının toplandığı mevsim gibi çok çeşitli faktör, bitkisel ilacın içindeki etkili madde veya maddelerin miktarını ve dolayısıyla etkisini değiştirebilmektedir. Bu gerekçeyle bitkilerden hazırlanan tedaviye yardımcı ürünlerin standardize edilmesi son derece önemlidir. Standardize bitki ekstreleri doğrudan modern tedavide kullanılmaktadır.

Rafine Ekstre

Tedavi edici özelliğe sahip bileşiklerin miktarını artırmak ve/veya diğer istenmeyen maddelerin içeriğini azaltmak veya onları tamamen ortamdan uzaklaştırmak için yapılan işlemler sonucu elde edilen ekstre.

Drog Ekstre Oranı (DER)

Ekstre elde edilmesi için kullanılan bitki kısmının elde edilen ekstre miktarına oranı.

Örnek: DER 10:1 ise, 1 kısım kuru ekstre elde etmek için 10 kısım drog veya 10 kısım kuru ekstre elde etmek için 100 kısım drog kullanıldığı anlamına gelir.

Not: Tentürlerde verilen hazırlama oranları da DER değerleridir.

Bitkisel İlaç

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; hastalıkları tedavi etmek veya hastalıklardan korunmak amacı ile hazırlanmış, bitkisel drogları veya karışımlarını olduğu gibi veya bitkisel karışımları halinde, etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş, tıbbi ürün veya müstahzar. Ham ya da işlenmiş halde bitki kısımlarını taşır; kimyasal olarak tanımlanmış maddeler taşımaz.

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun tanımı-

na göre; bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi veya tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları bulunan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzar.

Gıda Takviyesi

T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın tanımına göre; normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürün. Bu ürünler herhangi bir endikasyon belirtilerek piyasada satılamazlar.

Nutrasötik

Bir besinde bulunan ve etkili olduğu kabul edilen bileşeni, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde ve besindeki miktarından çok daha yüksek miktarlarda taşıyan; ağızdan alınmak üzere tablet, kapsül veya sıvı şekillerde hazırlanmış ürün.

Bitkisel Tıbbi Ürünlerde Kalite, Güvenlilik ve Etkililik

Bitkisel tıbbi ürünlerin etkinliği ve güvenliliği, bitkisel drog veya droğun elde edildiği tıbbi bitkilerin geleneksel kullanımdan gelmesine bağlıdır. Bitkisel tıbbi ürünlerin hazırlanmasında kullanılan bitkisel droglar, Farmakope monograflarına uygun olmalıdır. Bitkisel tıbbi ürünler insan sağlığıyla ilgili tedaviye yönelik endikasyonları içerdiğinden konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi kalite, güvenlilik ve etkililikle ilgili koşulları sağlamalıdır.

Özel Notlar

- Genel anlamda; ilaç kullanan kişilerin ilaçları ile beraber bitkisel ürün kullanımından kaçınmaları en güvenli uygulama olacaktır. Ancak ilaçları ile birlikte bitkisel ürün kullanmak arzusunda olan bireylerin, bu konuda eczacı ve hekimlerine mutlaka bilgi vererek onların görüş ve önerilerini almaları, kendi sağlıkları açısından son derece önemlidir.
- Ciddi sistem hastalıkları (kalp ve dolaşım bozuklukları, yüksek tansiyon, böbrek yetmezliği, KOAH, diyabet, epilepsi, depresyon, AIDS, COVID-19 vb.) bulunan kişilerin ve kanser hastalarının tedavileri süresince hekim veya eczacılarına danışmadan bitkisel ürün kullanmamaları uygun olur.
- İlaç kullanma durumunda olan hamilelerin ve emziren kadınların bu süreçte bitkisel ürün kullanımından kaçınmaları yaralı olur.
- Hekim ve eczacıların hastalarının sağlık ve hastalık öykülerini alırken bitkisel ürün kullanıp kullanmadıklarını da sorgulamaları, ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının öngörülebilmesi ve önlenmesi açısından yararlı olacaktır.
- Kitap içerisinde bitki-ilaç etkileşimlerini gösteren tablolarda herhangi bir karışıklığa neden olmamak için müstahzar adlarına yer verilmemiş; sadece ilaç grupları ve ilaç etken maddeleri belirtilmiştir. Okuyucular kendi ilaçlarının prospektüsünden (KÜB/KT: Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatı) etki grubunu ve etken maddesini bularak tablolardan yararlanmalıdır.
- Tablolarda bitkisel ürünlerin söz konusu olan ilaçlarla etkileşmelerinde klinik çalışma sonuçları esas alınmıştır. Klinik çalışmaların bulunmadığı veya az bulunduğu durumlarda vaka raporu, *in vivo, ex vivo ve in vitro* deney sonuçlarına ait bulgulardan da okuyucuya genel bir fikir vermek ve bu konuda uyarmak için yararlanılmıştır.
- Tüm bitkisel ürünler aynı kalitede üretilmediği için markalar dikkatlice araştırılmalı; gerekirse ürünün kalitesi konusunda bir eczacıya danışılmalıdır.

- Okuyucuların 'gıda takviyesi' adı altında piyasada yer alan bitkisel ürünlerin T.C. Sağlık Bakanlığı'nın denetimlerine tabi olmadığını; bu ürünlerin üzerinde herhangi bir analiz zorunluluğunun bulunmadığını ve bu ürünlerin tedavi amacıyla kullanılamayacağını unutmamaları gerekir.
- Tıbbi bitkiler ve onlardan hazırlanan bitkisel ürünler konusunda daha geniş bilgi almak isteyen okuyucular *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*[1] kitabından yararlanabilirler.

[1] Demirezer, LÖ, Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).

Birinci Bölüm

BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Genel Bilgiler

BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN MEKANİZMALARI

- Farmakokinetik Etkileşimler
- Farmakodinamik Etkileşimler

Bitki-İlaç Etkileşimleri

Genel Bilgiler

Bitkisel ürünlerin kullanımı, 2000'li yılların başından itibaren dünya genelinde oldukça hızlı bir artış göstermiştir. Bitkisel ilaçlar veya diğer bitkisel ürünler, pek çok kişi tarafından iyileşmeyi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzını sağlayan doğal ve güvenli alternatif kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Bitkisel ürünlerin bu yaklaşımla ele alınmaları bugün tüm dünyadaki kullanımlarının da giderek artmasındaki ana neden olarak görülmektedir. Ancak bitkisel ürünlere gösterilen bu ilgi ve küresel pazarda sunulan ürün çeşitliliği, ürünlerin standardizasyonları ve kalite kontrolü ile ilgili sorunların yanı sıra ilaçlar ile oluşabilecek etkileşimler gibi ciddi bir konuyu da gündeme taşımıştır (Izzo, 2012; Izzo *ve ark.*, 2016).

Reçeteli ilaç kullanıcılarının ve ciddi kronik hastalığı olan kişilerin çoğunun kendi tedavilerindeki ilaçlarla birlikte bitkisel ürünleri de kullandıkları bilinmektedir (Awortwe *ve ark.*, 2019). Bitkisel ürünler ve ilaçların birlikte kullanımının en önemli klinik sonucu bitki-ilaç etkileşimleri şeklinde ortaya çıkmaktadır. İlaç ve bitkisel ürünlerin eş zamanlı kullanımları ile ilgili potansiyel riskler hastalar tarafından yeterince anlaşılmamış olduğu gibi bu konuda sağlık uzmanları arasında da sınırlı bilgi birikimi bulunduğu görülmektedir. Gerek kliniklere yansıyan vaka raporları ve gerekse yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar bu ürünlerin bazılarının birlikte kullanılan ilaçlar ile etkileşerek istenmeyen sonuçlara yol açabileceğini açıkça ortaya koymaktadır (Tsai *ve ark.*, 2012). Bu konu son yıllarda yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalarla da aydınlatılmaya çalışılmaktadır. (Fasinu *ve ark.*, 2012; Izzo *ve ark.*, 2016).

Tıbbi bitkiler, değişik organlarında fenolik bileşikler (tanenler, ligninler, kinolonlar vd.), fenol glikozitleri (flavonoitler, antrasen türevleri, siyanogenetik bileşikler vd.), terpenoitler (iridoitler, sekiterpenler, sa-

poninler, karotenoitler, steroitler) alkaloitler, peptitler, şekerler (glukoz, fruktoz, sakaraoz, mannoz vd.), polisakkaritler (zamk ve müsilajlar), reçineler, uçucu yağlar gibi değişik sınıflardan kimyasal yapılar taşıyan canlılardır (Singh *ve ark.,* 2015). Bu nedenle, bitkilerden hazırlanan ürünlerin kimyasal bileşimi ve biyolojik aktivitesi de bitki materyalinin kalitesi ve kimyasal bileşimi ile doğrudan ilişkilidir. Tek bir bitkinin çok sayıda biyoaktif bileşik taşıması ve her birinin etkiye ve ilaçlarla etkileşime farklı derecelerde katkıda bulunması bitki-ilaç etkileşimlerinin altında yatan mekanizmaların açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Bugüne kadar yayınlanan bitki-ilaç etkileşim çalışmalarında kullanılan ürünlerin bir kısmının ulusal ve uluslararası farmakopelerdeki (örn. Avrupa Farmakopesi) şartları yerine getiren standardize ürünler olduğu; fakat oldukça büyük bir bölümünün ise tıbbi düzeyde değerlendirilmelerinin mümkün olmadığı görülmektedir. Ürünlerin standardize edilmemiş olması, yan etki ve etkileşim riskinin artmasına yol açan ana faktörlerden birisidir. Öte yandan hastaların bitkisel ürünlere karşı olumlu yaklaşımları, onların bu ürünleri kullanırken hekimlerine bilgi vermemelerine de neden olmakta; bu durum da olası sorunları değerlendirmeyi ve önlem almayı güçleştirmektedir (Hu *ve ark.*, 2005).

Bitkisel ürünler ile özellikle merkezi sinir sistemi ilaçları, kalp-damar sistemi ilaçları, bağışıklık sistemine etki eden ilaçlar ve onkolojik ilaçlar arasında sık ve ciddi etkileşimlerin olduğu görülmektedir (Awortwe *ve ark.,* 2019; Grimstein ve Huang, 2018; Izzo, 2012; Izzo *ve ark.*, 2016). Bildirilen etkileşimler açısından yoğun bir şekilde belgelenen tıbbi bitki ve ürünler arasında *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron; St. John's wort), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Allium sativum* (Sarımsak), *Silybum marianum* (Devedikeni), *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) ve *Echinacea* türleri (Ekinezya) ile greyfurt suyu ilk sıraları almaktadır (Butterweck *ve ark.*, 2004; Choi *ve ark.*, 2011; Hu *ve ark.,* 2005; Tsai *ve ark.*, 2012; Williamson *ve ark.*, 2009).

Bitkisel ürünlerin konvansiyonel ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanılması sonucunda ortaya çıkan etkileşimler hasta, ilaç ve bitkisel ürün ile ilgili çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçların (örn. digoksin) plazma konsantrasyonlarında oluşacak en ufak bir artış bile ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Butterweck *ve ark.*, 2004; Costache *ve ark.*, 2019; Parker *ve ark.*, 2003).

Bitkiler ile ilaçlar arasında görülen etkileşimlerin bağlı olduğu ana

faktörleri aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür:

a. *Hastaya bağlı faktörler*

- Yaş
- Beslenme düzeyi
- Genetik polimorfizm
- Genel sağlık durumu
- Çoklu ilaç kullanımı

b. *İlaçla ilgili faktörler*

- Doz
- Uygulama yolu
- İlaca maruz kalma süresi
- Aktif metabolitlerin oluşması
- İlacın yarılanma ömrü
- İlacın tedavi gücü ve spektrumu

c. *Bitkisel ürüne bağlı faktörler*

- Botanik açıdan doğru tanımlama
- Kimyasal yapı
- Katıştırma (başka bitki, kimyasal madde vb.)
- Kirlilikler (ağır metaller, pestisit kalıntıları)
- Hazırlama yöntemi
- Standardizasyon
- Saklama koşulları

d. *Farmakokinetik parametreler*

- Emilim
- Dağılım
- Metabolizasyon
- Atılım

e. *Farmakodinamik profil*

- Aditif etkileşim
- Sinerjistik etkileşim
- Antagonistik etkileşim

Sadece bitkisel ürünler değil, aynı zamanda bazı gıdalar, baharatlar, nutrasötikler ve içecekler de ilaçlarla etkileşime girebildiğinden potansiyel etkileşimlerin sayısı sınırsızdır. Bu nedenle bitki-ilaç etkileşimlerinin kapsamlı olarak taranması, bu konuda uygun bilimsel çalışma koşullarında düzenlenecek kontrollü araştırmaların yapılması ilaç güvenliğini geliştirmek ve hasta sağlığını korumak açısından kaçınılmaz olmaktadır.

Bitki-İlaç Etkileşimlerinin Mekanizmaları

Hastaların tedavileri süresince ilaçları ile birlikte bitkisel ürün kullanmaları sonucunda, bitkisel ürünlerle ilaçlar arasında çeşitli etkileşimler ortaya çıkmaktadır. Bu konu genel olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile klinik araştırmalardan alınan sonuçlara ve vaka raporlarına dayanılarak yorumlanmaya çalışılmaktadır.

Bitkisel ürünlerde yer alan aktif bileşikler ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan enzimleri veya ilaçları vücut içerisinde taşıyan sistemleri etkileyerek ilaç etkisinde değişikliğe yol açabilirler. Bitki-ilaç etkileşimlerinin çoğu ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan enzimlerin indüklenmesinden veya inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Enzim indüksiyonu: İndüksiyon, normal fizyolojik değerlerden daha yüksek protein seviyelerine yol açan mRNA transkripsiyonunun artışı sonucunda bağırsak ve karaciğerdeki enzimlerin aktivitesinde görülen artış olarak tanımlanır. Metabolize edici enzimlerin indüklenmesi, yetim nükleer reseptörlerin (pregnan X reseptörü [PXR] ve kurucu androstan reseptörü [CAR]) yer aldığı bir mekanizma aracılığı ile gerçekleşir. Enzim indüksiyonu sonrasında ilaçların kan plazmasındaki düzeyleri terapötik düzeyin altına iner ve tedavide başarısızlık söz konusu olur.

Enzim inhibisyonu: Bitkisel ürünler tarafından oluşturulan enzim inhibisyonları karaciğer ve/veya bağırsaklardaki metabolize edici enzimlerin aktivitelerinin baskılanması şeklinde ortaya çıkar. İnhibisyonlar genel olarak üç kategoriye ayrılır: Tersinir inhibisyon (tersine çevrilebilir inhibisyon), yarı-geri döndürülemez inhibisyon ve geri döndürülemez inhibisyon. Tersinir inhibisyon, genel olarak ilaç etkileşimlerinde sık görülen inhibisyon çeşididir ve rekabetçi (yarışmalı) inhibisyon, rekabetçi olmayan (yarışmasız) inhibisyon ve karışık inhibisyon şeklinde alt gruplara ayrılır. Bitki-ilaç etkileşimlerinde özellikle rekabetçi ve rekabetçi olmayan inhibisyonlara rastlanmaktadır. Enzim inhibisyonu sonucunda bağırsak ve hepatik metabolizma baskılandığı için ilaçların plazma düzeylerinde beklenmedik artışlar görülebilir. Enzim inhibisyonunun klinik açıdan en önemli sonucu,

azalan hepatik klirens nedeniyle ortaya çıkan ilaç birikimidir. Bu birikim doğrudan ilaç toksisitesine yol açar. Enzim inhibisyonunun yarattığı toksik etkiler, özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlarda ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (Fasinu *ve ark.*, 2012; Rambola *ve ark.*, 2020).

Bitkisel ürünler ile ilaçlar arasında da ilaç-ilaç etkileşimlerine benzer şekilde farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler görülür.

Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik etkileşimler bir ilacın kandaki konsantrasyonunu ve farmakolojik etkisini doğrudan etkileyen; ilacın emilim, dağılım, metabolizasyon veya atılım süreçlerinde görülen etkileşimlerdir. Bu etkileşimler ilacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan [AUC], maksimum plazma konsantrasyonu [C_{max}], plazmadaki yarılanma ömrü [$t_{1/2}$] gibi önemli farmakokinetik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu zaman klinik açıdan bir önem kazanır. Farmakokinetik etkileşimler sonrasında ilaç dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir (Asher *ve ark.*, 2017; Shi *ve ark.* 2012).

I. Emilim Aşamasındaki Etkileşimler

Bitki-ilaç etkileşimlerinde görülen ilk önemli etkileşim, alınan ilacın emiliminin değişmesidir. pH'a bağlı değişiklikler bazı ilaçların (örn. etokonazol) absorpsiyonunu değiştirebilir veya kompleksleşme ve şelasyon yoluyla çözünmeyen komplekslerin oluşumu ile ilacın emilimi düşebilir. Bağırsak hareketliliği de bu konuda önemli bir değişime neden olabilir. Örneğin, *Cassia senna* (Sinameki) bitkisi taşıdığı antrasen türevleri nedeniyle gastrointestinal sistemin hareketliliğini artırarak ilaçların gastrointestinal sistemden geçiş süresini kısaltır ve emilimlerinin azalmasına yol açar. *Linum usitatissimum* (Keten) bitkisinin tohumları, birlikte alınan bazı ilaçları bağlayarak emilimlerini güçleştirir ve ilacın etkisinin düşmesine neden olur (Demirezer *ve ark.*, 2022 Kuhn, 2002; Singh *ve ark.*, 2015).

II. Metabolizasyon Aşamasındaki Etkileşimler

Bitki-ilaç etkileşimlerinin en sık görüldüğü aşama, ilaçların metabolize oldukları aşamadır. İlaçların çoğu böbrekler, safra veya diğer yollarla atılmadan önce ağırlıklı olarak karaciğerde veya diğer dokularda (akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem ve deri) metabolize olurlar.

İlaçların metabolizasyonları faz I ve faz II aşamalarda gerçekleşir. Faz I aşamasında ilaçlar oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon reaksiyonlarına uğrarlar. Bu işlemler sonunda ilaçlar veya metabolitleri faz II aşamasına hazırlanmış olur. Faz II reaksiyonları ise ilaç metabolitlerinin detoksifikasyonuna yönelik konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini kapsar.

İlaçların metabolizasyonunda ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri ile üridin difosfat-glukuronoziltransferaz (UGT) konjuge edici enzimler, adenozin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) ilaç alım/çıkış taşıyıcıları, organik anyon taşıyan polipeptitler (OATP) ve diğer bazı enzimler (örn. flavin taşıyan monooksijenazlar, monoamin oksidaz, karboksilesteraz) ile bazı peptitler rol oynar. CYP ve UGT enzimleri ilaçları suda daha çözünür hale getirir ve böylece vücuttan atılmasını kolaylaştırırken, ABC taşıyıcıları (örn, P-glikoprotein [P-gp]) ve OATP taşıyıcıları) ilaçların ve metabolitlerinin çeşitli vücut bölmelerinden taşınmasında görev alırlar (Asher *ve ark.*, 2017; Butterweck *ve ark.*, 2004; Fasinu *ve ark.*, 2012; Mazzari *ve* Prieto, 2014; Na *ve ark.*, 2011).

A. Faz I Metabolizasyonları

Faz I metabolizasyon aşaması ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri tarafından gerçekleştirilir. CYP450 izoenzimleri 'heme' grubu taşıyan proteinler olup ağırlıklı olarak karaciğerde ve bağırsak, böbrek, akciğer ile beyinde bulunurlar. Şu anda 50'den fazla insan CYP izoenzimi izole edilmiştir. CYP450 izoenzimleri amino asit sıralamasındaki benzerliklere bağlı olarak gruplara ve alt gruplara ayrılırlar. Gruplar rakamlarla, alt gruplar büyük harflerle ve her bir enzim de alt grup harfinden sonra gelen bir rakamla ifade edilir (örn. CYP1A2, CYP3A4).

CYP450 izoenzimleri ilgili dokuların düz endoplazmik retikulumunda bulunur. Aromatik ve alifatik hidroksilasyon, indirgeme, hidroliz, epoksidasyon, N-dealkilasyon, O-dealkilasyon, S-dealkilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksidasyon, S-oksidasyon, fosfotiyonat oksidasyonu, dehalojenasyon, ve alkol oksidasyonu gibi reaksiyonlar yoluyla çok sayıda ilaç sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir (Fasinu *ve ark.*, 2012; Mazzari *ve* Prieto, 2014; Yüksel, 2001).

CYP450 izoenzimleri arasında CYP1, CYP2 ve CYP3 izoenzimlerinin ilaçların %90 kadarının metabolizasyonunda rol aldığı görülmektedir. Bitkisel ürünlerin özellikle CYP3A4 ve CPY2C9 başta olmak üzere

CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1 ve CYP2C19 aktivitelerini etkiledikleri gösterilmiştir. CYP3A4 izoenzimi, toplam sitokrom enzimlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmakta ve ilaçların %50-60 kadarını metabolize etmektedir (Gezmen-Karadağ *ve ark.* 2013; Na *ve ark.*, 2011). Bu etkileşimler sonrası ilaçların plazma düzeyleri değişir ve farmakolojik etkilerinde görülen azalma veya artmaya bağlı olarak ilaçlarla ilgili yan etkiler veya toksik etkiler görülebilir (Boullata, 2005; Dülger, 2012; Gezmen-Karadağ *ve ark.*, 2013; Singh *ve ark.*, 2015; Tirona *ve* Bailey, 2006; Zhou *ve ark.*, 2003, 2004).

Bireyler arasında görülen ve genetik polimorfizm olarak tanımlanan genetik yapısal farklılıklar da ilaçların metabolizasyonunda önemli bir rol oynar. Genetik polimorfizm iki alt grupta incelenir:

a. Hızlı metabolize ediciler: Bu kişilerde enzim aktivitesi yüksektir ve ilaçlar hızla metabolize edilerek atılır. Bu grupta yan etkiler daha az izlenir.

b. Yavaş metabolize ediciler: Bu kişilerde enzim aktivitesi düşüktür ve bu kişiler yan etkilere daha duyarlıdır.

CYP2B6, CYP2D6, CYP1A2 ve CYP2E1 gibi bazı izoenzimler üzerinde polimorfizm görülürken, CYP3A4 izoenzimi polimorfizm göstermez. Polimorfizm ırklar arasında da farklılıklar gösterebilir. Örneğin CYP2D6 beyaz ırkta %5-10 oranında, sarı ırkta ise %1-2 oranında inaktiftir (Yüksel, 2001)

B. Faz II Metabolizasyonları

Faz II aşamasında, faz I aşamasında oluşan ilaç metabolitleri üzerinde üridin difosfoglukuronozil transferaz (UGT), sülfotransferaz (SULT), glutatyon S-transferaz (GST) veya N-asetil transferaz (NAT) enzimleri aracılığı ile glukuronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemleri gerçekleşir. UDP-glukuronozil transferaz enzimleri (UGT) 18 değişik enzimi içeren bir gruptur ve bu grup enzimler tüm ilaçların %35 kadarının faz II aşamasındaki glukuronidasyonundan sorumludur (Na *ve ark.*, 2011). Bitkisel ürünler UGT, SULT, GST ve NAT enzimlerini inhibe ederek veya indükleyerek bunların substratı olan ilaçların metabolizasyonlarını etkileyebilirler (Boullata, 2005; Costache *ve ark.*, 2019; Fasinu *ve ark.*, 2012; Hardwick *ve ark.*, 2013; Singh *ve ark.*, 2015).

III. Dağılım ve Atılım Aşamasındaki Etkileşimler

İlaçları vücut içerisinde taşıyan protein sistemleri geniş bir aile oluşturur. İnsanda dört ana grup taşıyıcı protein bulunur: i) ATP bağımlı taşıyıcılar (ATP Binding Cassette; ABC), ii) İyon kanalları, iii) Sekonder taşıyıcılar (Solute Carrier Transporters; SLC), iv) Sınıflandırılmamış taşıyıcılar. Bitkisel ürünler, ilaç taşıyıcı protein sistemlerini etkilemek suretiyle ilaçların vücut içerisindeki dağılımlarını ve vücuttan atılımlarını değiştirebilirler. Bu durumda da tedavide başarısızlıklar ve bazı istenmeyen yan etkiler gibi olumsuz durumlar ortaya çıkabilir. (Costache *ve ark.*, 2013; Kara Pala *ve ark.*, 2013; Oga *ve ark.*, 2016).

ABC taşıyıcıları, hücre zarında yer alan ve özellikle ilaç ile ilaç metabolitlerinin taşınmasından sorumlu olan proteinlerdir. Bu taşıyıcılar ilaçların bağırsaklardan atılmasında, karaciğerde ilaçların safraya atılmasında ve böbrekte ilaçların tübüler lümene atılmasında görev yaparlar. ABC grubu proteinlerin önemli üyeleri şunlardır: P-glikoprotein (P-gp; ABCB1), çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler (MRP-1; ABCC1 ve MRP-2; ABCC2) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP; ABCG2). Sekonder taşıyıcı sistemler de ilaçların taşınmasında rol oynayan ve özellikle ilaçların hücre içine alım işlevlerinde görev alan önemli bir gruptur. Bu grupta yer alan başlıca proteinler anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP), organik anyon taşıyıcılar (OAT) ve organik katyon taşıyıcılardır (OCT). Bazı bitkiler taşıyıcı sistemler üzerinde etkileşim göstererek ilaçların hedef bölgeye taşınmasını bozabilirler. Örneğin *Curcuma longa* (Zerdeçal) MRP-1 üzerindeki etkisi ile vinkristin, vinblastin, irinotekan gibi bazı kanser ilaçlarının etkilerini bozabilir (Fasinu *ve ark.*, 2012).

P-Glikoprotein (P-gp), beyin kapiller endotel hücresine geçen ilaçları kapiller içine geri pompalar. P-gp ve benzeri proteinlerden oluşan bir dışa atım (efflux) pompası bulunmaktadır.

İlaçların beyine geçişlerinde lipofilite önemli bir faktör olmasına rağmen pek çok lipofilik ilacın beyne geçişi zayıftır (Lin *ve* Yamazaki, 2003; Urquhart *ve* Kim, 2009). İmmünohistokimyasal çalışmalarda P-gp'nin beyin kapiller endotel hücrelerinde ve ayrıca beyin-omurilik sıvısını (BOS) üreten sıkı kavşaklı koroid pleksus epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (Urquhart *ve* Kim, 2009; Fromm, 2000). Lipofilik bazı ilaçların beyine düşük oranda geçmelerinin, P-gp'nin dışa atım fonksiyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir.

Bu dokularda eksprese olan P-gp, kan-beyin ve kan-serebsrospinal sıvı bariyerini oluşturarak ilaçların beyin ve omurilik dokusu ile BOS'a geçmelerini engellemek ve geçmiş olanları kana geri atmak suretiyle ilaçların dağılımında önemli rol oynamaktadır.

P-gp, kan-beyin, kan-serebrospinal sıvı, kan-testis ve kan-plasenta gibi çeşitli kan doku bariyerlerini oluşturmaktadır. P-gp substratlarının ağız yolundan P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanılması, substrat ilaçların terapötik etkilerini artırabileceği gibi yan etkilerinin ve toksisitelerinin artmasına da sebep olabilmektedirler. Diğer yandan P-gp substratlarının P-gp indüktörleri ile birlikte kullanılması substrat ilaçların biyoyararlanımlarının azalmasına ve terapötik etkilerinin azalmasına yol açabilmektedir (Aypak *ve* İnci, 2017).

Aynı anda hem CYP izoenzimleri hem de P-gp üzerinde etkili olabilen bitkiler her iki sistemin ayrı ayrı veya birlikte substratı olan ilaçlar ile etkileşime girerler. Örneğin, *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron), *Allium sativum* (Sarımsak) veya greyfurt suyu hem CYP3A4 izoenzimini hem de P-glikoprotein'i indükleyebilir ve bunun sonucunda bu sistemlerin substratı olan ilaçların plazma düzeylerini düşürerek etkilerinin azalmasına neden olurlar (Fasinu *ve ark.*, 2012; Grimstein *ve* Huang, 2018; Izzo, 2012).

Bazı bitkiler tübüler sekresyonu inhibe ederek veya tübüler geri emilim ya da glomerüler filtrasyon fonksiyonlarını etkileyerek ilaçların böbreklerden atılımlarını değiştirebilir, bazıları ise doğrudan tübülleri tahriş edebilir. Örneğin, *Callilepis laureola* (Afrika papatyası) proksimal kıvrımlı tübüllere ve henle halkasına zarar verir. Bazı bitkilerin kimyasal yapısında normal böbrek fonksiyonlarını bozabilecek toksik metabolitlere dönüşen bir veya daha fazla kimyasal madde bulunur. Örneğin *Aristolochia fangchi* (Guang fang ji), böbreklerdeki kortikal tübüllerin kaybına yol açan aristoloşik asit taşır. *Arctostaphylos uva-ursi* (Ayı üzümü), *Urtica dioica* (Isırgan) gibi bazı bitkiler ise idrar artırıcı (diüretik) etkileri nedeniyle ilaçların böbreklerden atılımını hızlandırırlar (Fasinu *ve ark.*, 2012).

Farmakodinamik Etkileşimler

Bir bitkisel ürünün, birlikte alındığı ilacın etki mekanizması üzerinde gösterdiği etkileşim farmakodinamik etkileşim olarak tanımlanır. Farmakodinamik etkileşimlerde ilacın kandaki konsantrasyonu değişmez;

etkiye yönelik değişimler görülür. Bitkisel ürün ile ilacın birlikte kullanımı sonucunda etkide bir artış görülüyorsa 'aditif etkileşim' veya 'sinerjistik etkileşim' söz konusudur. Aditif veya sinerjistik etkileşim sonrasında bazı olumsuz yan etkiler de görülebilir. Eğer bitkisel ürün, ilacın etkisinde azalmaya ve tedavide başarısızlığa neden olmuşsa bu durum 'antagonistik etki' ile açıklanır. Antidepresan etkili bir ilaç olan sertralin, *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) ile birlikte kullanıldığında hastada serotonin sendromunun görülmesi aditif etkiye bağlı olarak gelişen farmakodinamik etkileşime güzel bir örnek oluşturur (Dülger, 2012; Kuhn, 2002; Izzo, 2012; Gezmen-Karadağ *ve ark,* 2013).

Bitki-ilaç etkileşimleri başlangıçta *in vitro* sistemler aracılığıyla incelenerek değerlendirilir. *In vitro* değerlendirmeler yüksek duyarlılığa sahip olsa da bir etkileşimin klinik olarak potansiyel etkisini görmek için pozitif *in vitro* bulguların önce hayvanlarda ve sağlıklı insanlarda yapılacak çalışmalar ile desteklemesi, daha sonra da hastalar üzerinde yapılacak kontrollü klinik deneyler ile doğrulanması gerekir. Bitki-ilaç etkileşimleri konusunda yayınlanan çalışmalar incelendiğinde *in vitro* olarak belirlenmiş olan bazı etkileşimlerin insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda tam olarak kanıtlanamadığı görülmektedir. Bu durum *in vitro* olarak gösterilen potansiyel etkileşimlerin mutlaka klinik çalışmalarla da doğrulanmasının gerekli olduğunu göstermesi açısından önemlidir (Asher *ve ark.*, 2017; Choi *ve ark.*, 2011).

Toplumda bitkisel ürün kullanma alışkanlığı sürdükçe bireylerin karşılaşacakları bitki-ilaç etkileşimleri riski de giderek artacaktır. Bu durum özellikle fazla ilaç kullanmak durumunda kalan yaşlılar ve kronik hastalığı olan kişiler için daha büyük bir risk anlamına gelecektir.

Sonuç olarak, bitki-ilaç etkileşimlerinin gerçek potansiyeli ancak ilaç kullanıldıktan sonra fark edilebilir. Bunun yanı sıra, tıbbi uygulamalar sırasında hastadan eksik öykü alınması da etkileşimlerin tanınmasını geciktirebilir. Tıbbi yardım isteyen hastalardan kapsamlı bir tıbbi, geçmiş, ilaç ve beslenme öyküsü alınması, sadece ilaç-ilaç etkileşimlerinin değil aynı zamanda bitki-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesine de yardımcı olacaktır. Öte yandan sağlık uzmanlarının da (hekim, eczacı, hemşire) bitki-ilaç etkileşimlerinden kaynaklanabilecek olası istenmeyen etkiler hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları ve hastalarını bu konularda bilgilendirerek, onları izlemeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

- Asher, G.N., Corbett, A.H., Hawke, R.L. 2017. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am. Fam. Physician,* 96(2),101-107.
- Awortwe, C., Bruckmueller, H., Cascorbi, I. 2019. Interaction of herbal products with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 141, 397-408.
- Aypak, S., İnci, A. 2017. Başarısız tedavinin olası sorumlusu: P Glikoproteinler. *Bozok Med. J.* 7(3), 81-88.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Butterweck, V., Derendorf, H., Gaus, W., Nahrstedt, A., Schulz, V., Unger, M. 2004. Pharmacokinetic herb-drug interactions: Are preventive screenings necessary and appropriate? *Planta Med.* 70, 784-791. doi: 10.1055/s-2004-827223.
- Choi, Y.H., Chin, Y-W., Kim, Y.G. 2011. Herb-drug interactions: Focus on metabolic enzymes and transporters. *Arch. Pharm. Res.* 34(11), 1843-1863.
- Costache, I.I., Miron, A., Hancianu, M., Aursulesei, V., Dan Costache, A., Aprotosoaie, A.C. 2019. Pharmacokinetic interactions between cardiovascular medicines and plant products. *Cardiovasc. Ther.* Article ID. 9402781. doi: 10.1155/2019/9402781.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Dülger, G. 2012. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharm. J.* 16, 9-22.
- Fasinu, P.S., Bouic, P.J., Rosenkranz, B. 2012. An overview of evidence and mechanism of herb-drug interactions. *Front. Pharm.* 3(69), 1-19.
- Fromm, M.F. 2000. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38(2) 69-74. doi: 10.5414/cpp38069.
- Gezmen-Karadağ, M., Türközü, D., Kapucu, D.T. 2013. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Göztepe Tıp Der.* 8, 164-170.
- Grimstein, M., Huang, S. 2018. A regulatory science viewpoint on botanical-drug interactions. *J. Food Drug Anal.* 26 (2), 12-25.
- Hardwick, R.N., Ferreira, D.W., More, V.R., Lake, A.D., Lu, Z., Manautou, J.E., Slitt, A.L., Cherrington, N.J. 013. Altered UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase expression and function during progressive stages of human nonalcoholic fatty liver diseas. *Drug Metab. Dispos.* 41(3), 554-561. doi: 10.1124/dmd.112.048439.
- Hu, Z., Yang, X., Ho, P.C.L., Chan, S.Y., Sia, P.W., Chan, E., Duan, W.,

Koh, H.L., Zhou, S. 2005. Herb drug interactions. *Drug,* 65(9), 1239-1282.

- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21, 404-428.
- Izzo, A.A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., Williamson, E.M. 2016. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother. Res.* 30(5), 691-700.
- Kara Pala, Z., Öztürk, N., Öztürk, D., Okyar, A. 2013. ABC taşıyıcı proteinleri: Sirkadiyan ritimler ve cinsiyete bağlı farklılıklar. *MÜSBED,* 3(1), 1-13.
- Kuhn, M.A. 2002. Herbal remedies: Drug-herb interactions. *Critic. Care Nurse,* 22, 22-32.
- Lin, J.H., Yamazaki, M. 2003. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 59-98. doi : 10.2165/00003088-200342010-00003.
- Mazzari, A.L.D., Prieto, J.M. 2014. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Front. Pharmacol.* 5(162), 1-12.
- Na, D.H., Ji, H.Y., Park, E.J., Kim, M.S., Liu, K.H., Lee, H.S. 2011. Evaluation of metabolism-mediated herb drug interactions. *Arch. Pharm. Res.* 34(11), 1829-1842. doi: 10.1007/s12272-011-1105-0.
- Oga, E.F., Sekine, S., Shitara, Y., Horie, T. 2016. Pharmacokinetic herb-drug interactions: Insight into mechanisms and consequences. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 41, 93-108.
- Parker, R.B., Yates, C.R., Soberman, J.E., Laizure, S.C. 2003. Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacother.* 23, 979-987.
- Rambolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Watanabe, C., Morrone, L.A., Bagetta, G., Corasaniti, M.T. 2020. Pharmakokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance. *Life,* 10, 106-187. doi: 10.3390/life10070106.
- Shi, S., Klotz, U. 2012. Drug interactions with herbal medicines, *Clin. Pharmacokinet.* 51(2), 77-104.
- Singh, D., Singh Baghel, U., Yadav, D., Sharma, M., Yada, R. 2015. Impact of herbal medicines on conventional drugs: An overwiev. *Asian J. Exp. Sci.* 29(1&2), 15-28.
- Tirona, R.G., Bailey, D.G. 2006. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61, 677-681.
- Tsai, H-H., Lin, H-W., Simon Pickard, A., Tsai, H.Y., Mahady, G.B. 2012. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int. J. Clin. Pract.* 66(11), 1056-1078. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03008.x.
- Urquhart, B.L., Kim, R.B. 2009. Blood–brain barrier transporters and response to CNS-active drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 1063. doi: 10.1007/s00228-009-0714-8.

- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*, Pharmaceutical Press, London (ISBN: 978-0853697602).
- Yüksel, N. 2001. Sitokrom P450 enzim sistemi ve ilaç etkileşmeleri. *Klinik Psikiyatri.* Ek: 1, 5-16.
- Zhou, S., Gao, Y., Jiang, W., Huang, M., Xu, A., Paxton, J.W. 2003. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab. Rev.* 35, 35-98. doi: 10.1081/dmr-120018248.
- Zhou, S., Lim, L.Y., Chowbay, B. 2004. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 36, 57-104.

İkinci Bölüm

KISALTMALAR SÖZLÜK

Kısaltmalar

5-HT: 5-hidroksitriptamin "5-Hydroxytryptamine"
ABC: Adenozin trifosfat bağlayıcı kaset grubu ve dışa atım pompası görevi gören ilaç taşıyıcı proteinler ailesi "ATP-binding cassette"
ABCB1: P-glikoprotein "ATP-binding cassette subfamily B member 1; MDR1"
ABCC: Çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler "Multidrug resistance proteins"
ABCG1: Meme kanseri direnç proteini 1 "ATP binding cassette subfamily G member 1"
ABCG2: Meme kanseri direnç proteini 2 "ATP binding cassette subfamily G member 2; BCRP"
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim "Angiotension Converting Enzyme"
AD: Alzheimer hastalığı "Alzheimer's Disease"
ADAS-cog: Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği "The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale"
ADP: Adenozin di fosfat "Adenosinediphosphate"
AhR: Aril hidrokarbon reseptör "Aryl hydrocarbon receptor"
AIDS: HIV tarafından oluşturulan, "Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu" "Acquired Immune Deficiency Syndrome"
ALL: Akut lenfoblastik lösemi "Acute Lymphoblastic Leukaemia"
ATP: Adenozin trifosfat "Adenosine triphosphate"
AUC: İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan "Area Under the Curve"
AV: Atriyoventriküler "Atrioventricular"
BCRP: Meme kanseri direnç proteini "Breast Cancer Resistance Protein"
BDNF: Beyinde türetilmiş sinir hücresi büyüme faktörü "Brain Derived Neurotrophic Factor"
BOS: Beyin-omurilik sıvısı "Cerebrospinal fluid"
BPH: İyi huylu prostat büyümesi "Benign Prostatic Hyperplasia"

C_{maks}: İlacın plazma, beyin-omurilik sıvısında veya hedef organda ulaştığı en yüksek konsantrasyon "The highest concentration of a drug in the blood, cerebrospinal fluid, or target organ"
C_{min}: İlacın plazma, beyin omurilik sıvısında veya hedef organda bulunduğu en düşük konsantrasyon "The lowest concentration of a drug in the blood, cerebrospinal fluid, or target organ"
Caco-2: İnsan kolorektal adenokarsinom hücre dizisi "Human colorectal adenocarcinoma cell line"
CAR: Kurucu androstan reseptör "The Constitutive Androstane Receptor"
CBD: Kannabidiol "Cannabidiol"
CDR: Klinik Demans Derecelendirmesi "Clinic Dementia Rating Scale"
COMT: Kateşol-*O*-Metil Transferaz "Catechol-*O*-methyltransferase"
CYP: Sitokrom P450 "Cytochrome P450"
DAS: Dialilsülfür "Diallylsulphide"
DADS: Dialildisülfür "Diallyldisulphide"
DATS: Dialiltrisülfür "Diallyltrisulfide"
DER: Drog Ekstre Oranı "Drug Extract Ratio"
DHEA: Dehidroepiandrsteron "Dehydroepiandrosterone"
DNA: Deoksiribonükleik asit "Deoxyribonucleic acid"
DOPA: 3,4-Dihidroksi-L-fenillalanin (Levodopa) "3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin"
DRESS: Ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumuyla karakterize, gecikmiş tip ilaç hassasiyet reaksiyonu "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms"
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ED: Enterodiol
EGb761: *Ginkgo biloba* yapraklarından hazırlanan standardize ekstre "Standardized Extract of *Ginkgo biloba*"
EKG: Elektrokardiyogram "Electrocardiogram; ECG"
EMA: Avrupa Tıp Ajansı "European Medicines Agency"
ENL: Enterolakton
EPO: Evening primrose yağı "Evening Primrose Oil"
ESCOP: Avrupa Bilimsel Fitoterapi Birliği "European Scientific Cooperative on Phytotherapy"
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu "Food and Drug Administration"
FMO-3: Flavin monooksigenaz "The flavin-containing monooxygenase"

FSH: Folikül uyarıcı hormon "Follicle-Stimulating Hormone"
FU: Florourasil "Fluorouracil"
GABA: *Gama*-amino-bütirik asit "*Gamma* Aminobutyric Acid"
GLA: *Gama*-linolenik asit "*Gamma* Linolenic Acid"
GRAS: Genel olarak güvenilir kabul edilen "Generally Recognized As Safe"
GST: Glutatyon S-transferaz "Glutathione S-Transferase"
HbA_{1C}: Glikolize hemoglobin
HDL: İyi huylu kolesterol, Yüksek yoğunluklu kolesterol "High Density Lipoprotein"
HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü "Human Immunodeficiency Virus"
HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA redüktaz enzimi "3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A reductase"
HMPC: Bitkisel Tıbbi Ürün Komitesi "The Committee on Herbal Medicinal Products"
IBD: Enflamatuvar bağırsak hastalığı "Inflammatory Bowel Disease"
IC_{50}: Bir maddenin, özgün bir biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonun yarısını inhibe etmesi için gereken konsantrasyonu "The half maximal inhibitory concentration"
ICD: Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems"
IgE: İmmünoglobulin E "Immunoglobuline E"
IL-10: İnterlökin-10 "Interleukin-10"
INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı "International Normalized Ratio"
i.v.: İntravenöz (damar içi) "Intravenouse"
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KÜB/KT: Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatı
LH: Luteinleştirici hormon "Luteinizing hormone"
LDL: Kötü huylu kolesterol, Düşük yoğunluklu kolesterol "Low Density Lipoprotein"
L-DOPA: Levodopa
MAO: Monoamino oksidaz enzimi "Monoamine Oxidase"
MAOI: Monoamino oksidaz enzim inhibitörleri "Monoamine Oxidase Inhibitors"
MDR-1: Çoklu ilaç direnci bağlantılı protein "Multi Drug Resistance protein 1; ABCB1; P-glycoprotein"
MPN: 4'-*O*-metoksipiridoksin "4'-*O*-Methoxypyridoxine"

MRP-2: Çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler "Multidrug Resistance Protein 2; MRP2"
MRSA: Metisiline dayanıklı *Staphylococcus aureus* "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*"
MS: Multipl skleroz "Multipl Sclerosis"
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NAFLD: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease"
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat oksidaz enzimi "Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate"
NAT: N-asetil transferaz enzimleri "N-Acetyl Transferase"
NDMA: N-Nitrozodimetilamin "N-Nitrosodimethylamine"
NDMA-DE: N-Nitrozodietilamin "N-Nitrosodiethylamine"
NMDA: N-Metil-D-Aspartat "N-Methyl-D-Aspartate"
NF-k_B: Nükleer Faktör Kappa B "Nuclear Factor kappa B"
NO: Nitrik oksit "Nitric Oxide"
Nrf2: Nükleer faktör E2 ile ilgili faktör-2 "Nuclear factor E2-related Factor-2"
NSAİİ: Non-Steroid Antienflamatuvar İlaç (Steroit yapıda olmayan antienflamatuvar ilaç)
NSCLC: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri "Non Small Cell Lung Cancer"
OATs: Organik anyon taşıyıcılar "Organic Anion Transporters"
OATPs: Organik anyon taşıyıcı polipeptitler "Organic Anion Transporter Polpeptides"
OCT: Organik katyon taşıyıcı "Organic Cation Transporter"
PAF: Platelet antagonize edici faktör "Platelet Activating Factor"
PCR: Polimeraz zincirleme reaksiyonu "Poymerase Chain Reaction"
P-gp: P-glikoprotein "P-glycoprotein"
P-gp170: Çoklu ilaca dirençli protein "P-Glycoprotein-gp170"
p.o.: per orale (ağız yolu) "per oral"
PMS: Premenstrüel sendrom "Premenstrual Syndrome"
PR aralığı: Elektrokardiyogramda P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar uzanan süre "P-R interval"
PSA: Prostat Spesifik Antijen "Prostate Specific Antigen"
PT: Protrombin zamanı "Prothrombin Time"
PTF: Tepeden tepeye dalgalanma oranı (İlacın plazmadaki C_{maks}/C_{mi} oranı) "Peak Trough Fluctuation Ratio"

PXR: Pregnan X reseptörü "Pregnane X Receptor"
QT aralığı: Elektrokardiyogramda Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre "Q-T interval"
RNA: Ribonükleik asit "Ribonucleic Acid"
ROS: Reaktif oksijen türleri "Reactive Oxygene Species"
s.c.: Subkütan (deri altı) "Subcutaneous"
SAC: S-alil-sistein "S-allyl sistein"
SDG: Sekoizolarisirezinol diglukozit
SGOT: Serum glutamik-oksaloasetik transaminaz enzimi (Aspartat transaminaz) "Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase"
SGPT: Serum glutamik piruvik transaminaz enzimi (Alanin aminotransferaz) "Serum Glutamic Pyruvic Transaminase"
SLC: İlaç taşıyıcı protein grubu "Solute Carrier Transporter"
SULT: Sulfotransferaz enzimleri "Sulfotransferase"
SXR: Nükleer steroid ksenobiyotik reseptör "Steroid and Xenobiotic Receptor"
$t_{1/2}$: İlacın plazmadaki yarılanma ömrü "Elimination half-life"
t_{maks}: İlacın plazmadaki maksimum konsantrasyona ulaşması için geçen süre "$T_{max,}$ time to reach maximum concentration of drug in plasma"
THC: Δ^9-Tetrahidokannabinol "Δ^9-Tetrahydocannabinol
TK1: Timidin kinaz 1 enzimi "Thymidine kinase 1"
TNF-*a* : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa "Tumor Necrosis Factor-Alpha"
TSH: Tiroid uyarıcı hormon "Thyroid Stimulating Hormone"
TYMS: Timidilat sentetaz enzimi "Thymidylate synthase"
UDP: Üridin difosfat "Uridine diphosphate"
UGT: Üridin difosfat-glukuronozil transferaz enzimleri (UDP-glukuronozil transferaz enzimleri) "Uridin diphosphate-Glucuronosyltransferase"
UV: Ultraviyole ışını "Ultraviolet"
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein "Very Low Density Lipoprotein"
WHO: Dünya Sağlık Örgütü "World Health Organization"

Sözlük

A

Abortif: Düşüğe yol açan

Absorbsiyon (Emilim): İlaçların uygulandıkları bölgeden sistemik dolaşıma kan veya lenf yolu ile katılması

Absorbsiyon hızı: Emilmeli yoldan verilmiş olan preparatın içerdiği etkin maddenin kana geçiş hızı

Adaptojenik: Vücut direncini artırıcı

Aditif etkileşim: Organizmaya giren ve aynı yönde etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ve ilacın ayrı ayrı gösterdikleri etkilerin toplamı kadar etki artışı ile karakterize etkileşim

Afazi: Beyin kanaması ya da inme (felç) gibi beyinde oluşan rahatsızlıklar sonucu beynin konuşma bölümünde oluşan hasar

Agonistik etkileşim: Organizmaya giren ve birbiri ile benzer etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ile bir ilaç arasında ortaya çıkan ve ilaç etkisinin ilaçların (veya bitki ile ilacın) ayrı ayrı gösterdikleri etkilerin toplamı kadar artmasına neden olan etkileşim

Agregasyon: Kümelenme

Akatizi: Yerinde duramama

Alerjik rinit: Saman nezlesi

Alkaloz: Kanda bulunan yüksek miktardaki alkali nedeniyle pH seviyesinin 7,45'in üstüne çıkması durumu

Alzheimer hastalığı: Beyin hücrelerinin zamanla ölümüne bağlı oluşan hafıza kaybı, bunama ve bilişsel fonksiyonların azalması ile karakterize durum

Amenore: Âdet görememe

Anafilaksi: Hayatı tehdit eden alerjik bir reaksiyon

Analjezik: Ağrı kesici

Anestezi: Vücudun bir kısmının veya tamamının ağrıya karşı duyarsız hâle getirilmesini sağlayan tıbbi uygulama

Angina pectoris: Kalp kasındaki spazm nedeniyle göğüste ağrı, sıkışma ve baskı hissi

Anjiomyolipoma: Kan damarı, yağ dokusu ve düz kas dokusunun üremesiyle oluşan, sıklıkla böbreklerde görülen iyicil tümör

Anksiyete: Kişinin endişe, kaygı ve korku gibi duygulara karşı aşırı ve kontrol edilemeyen tepkiler vermesine neden olan psikolojik hastalık

Antagonistik etkileşim: Organizmaya giren ve birbirine zıt etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ile bir ilaç arasında ortaya çıkan ve ilacın etkisine zıt bir etkinin oluşmasına neden olan etkileşim

Antiaritmik: Kalpteki anormal kalp ritmini düzelten

Antiastmatik: Astım nöbetlerini önleyici ya da tedavi edici

Antidepresan: Depresyona karşı etkili olan

Antidiyabetik: Kan şekerini düşürücü

Antienflamatuvar: İltihap giderici

Antiepileptik: Sara nöbetlerinin oluşmasını, tekrarlanmasını engelleyici

Antifibrotik: Akciğerlerde yara dokusunun artmasını yavaşlatmaya yardımcı olan

Antifungal: Mantara karşı

Antihepatotoksik: Toksik maddelerin karaciğere etkisini önleyici

Antihipertansif: Tansiyon düşürücü

Antikoagülan: Kanın pıhtılaşma mekanizmalarını baskılayan

Antikonvülzan: Epilepsi nöbetleri, bipolar bozukluk, nöropatik ağrı gibi durumlarda ortaya çıkan istemsiz kasılmaları önleyen

Antilipidemik: Kandaki yüksek lipit (yağ) seviyelerini düşüren

Antimikrobiyal: Mikroorganizmaları öldüren veya büyümelerini durduran

Antimutajenik: Mutajen bir maddeyi inaktif hale getiren ya da genler üzerindeki mutasyonu değiştirebilen veya önleyebilen

Antineoplastik: Kansere karşı

Antinosiseptif: Doku zedelenmesinden kaynaklanan ağrıya karşı kullanılan

Antiobezite: Obezite önleyici veya kilo vermeyi sağlayıcı

Antioksidan: Serbest radikal süpürücü

Antipiretik: Ateş düşürücü

Antiplatelet: Kanın pıhtılaşmasını engelleyici

Antiproliferatif: Hücre çoğalmasını önleyic

Antiretroviral: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsünü (HIV) baskılayarak kontrol altına alan ve bağışıklık sisteminin güçlü kalmasını sağlayan

Antiseptik: Enfeksiyon, septisemi veya çürümeyi önlemek amacıyla canlı dokuya uygulanan mikrop öldürücü madde

Antispazmodik: Spazm çözücü

Antitrombotik (Antitrombositik): Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten

Antitümöral: Tümör oluşumunu veya tümörün büyümesini önleyen

Antiülserojenik: Ülser oluşumunu önleyici veya tedavi edici

Antiviral: Virüs enfeksiyonlarına karşı

Aperatif: İştah açıcı

Astrenjan: Canlı dokuda büzülme üreterek kan, mukus, ishal ve benzeri salgıların oluşumunu ve akışını azaltan

Ataksi: Yürüme, konuşma, el hareketleri gibi hareketleri yaparken görülen beceri kaybı

Ateroskleroz: Damar sertliği

Atoni: Doğum sonrasında rahim kaslarının kendini toparlayamadığında oluşan kanama durumu

Atopi: Bir kişinin genetik olarak alerji gelişimine eğilimli olması hali

Atrioventriküler ileti bozukluğu: Kalpte atriyum ve ventrikül arasındaki elektriksel iletinin gecikmesi veya kesilmesine bağlı olarak gelişen iletim bozukluğu

Atipik göğüs ağrısı: Kalp kökenli olmayan nedenlerden (meme hastalığı, safra kesesi sorunları, solunum hastalıkları fibromiyalji vd.) kaynaklanan göğüs ağrısı

B

Basur (Hemoroit): Makat çıkışında ve rektumun alt kısmında yer alan kan damarlarının genişlemesi ve yastıkçık şeklinde şişkin hâl alması durumu

Beta-amiloit peptit: Sinir hücrelerinin yüzeyinde biriken ve Alzheimer hastalığında önemli bir rol oynayan *amiloit* plaklarının temel bileşeni olan ve 36-43 aminoasitten oluşan peptit

Beta$_2$-adrenerjik reseptörler: Enerji üretimini ve kullanımını artırmak için hücreleri uyaran, solunum, damar ve uterus düz kasını gevşeterek bronşların genişlemesini sağlayan, çizgili kaslara kan akımını artı-

ran ve uterus kasılmalarını azaltan reseptörler

Bilirubin: Vücudun kırmızı kan hücrelerini parçalama işlemi sırasında ortaya çıkan, demir iyonu içermeyen safraya rengini veren koyu sarı madde

Bipolar bozukluk: (İki uçlu duygudurum bozukluğu; manik-depresif hastalık): Kişinin duygudurumunda, enerjisinde ve sosyal aktivitelerinde bozulmalara neden olan; kişinin motivasyon, düşünme ve ruh halinde hem depresif hem de coşkulu belirgin dalgalanmaların görüldüğü psikolojik bir hastalık

Biyotransformasyon: İlaçların, organizmada çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğraması

Biyoyararlanım: Uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranını belirten; ilacın terapötik etkilerinin hastada görülmesini ifade eden kavram.

Bradikardi: Kalbin yavaş (dakikada 60'ın altında) atması

Bronkolitik: Bronşiyal salgıların yoğunluğunu azaltan

C-Ç

Crohn hastalığı: Gastrointestinal sistemin bir veya birkaç bölümünü tutan, genellikle ince bağırsağın son kısmı olan ileumda ve kalın bağırsağın başlangıç bölgesinde görülen bağırsak iltihaplanması

Corpus luteum (Korpus luteum): Kadın üreme sisteminde yumurtalamadan hemen sonra geçici olarak oluşan ve sarı cisim de denilen, hormon salgılayan yapı

C-myc mRNA: Kanser hücrelerinin hızlı büyümesinde yer alan myc proteini için şablon görevi gören bir mRNA türü

Cushing sendromu: Hipofiz bezinin böbreküstü bezini uyaran adrenokortikotrop hormonunu fazla üretmesine bağlı olarak böbreküstü bezinin üretmesi gerekenden daha fazla kortizol üretmesi ile oluşan hastalık

Çift kör çalışma: Klinik araştırmalarda deneklerin ve araştırıcıların uygulanan ilaç veya deneysel koşulu bilmeden yürüttükleri çalışma yöntemi

D

Dehidratasyon (Dehidrasyon): Vücutta olması gerekenden daha fazla sıvı kaybı

Dekoksiyon: Parçalanmış kök, kabuk, odun gibi sert bitki kısmlarının üzerine soğuk su ilave edilip kaynayıncaya kadar ısıtılması ve ardından düşük ısıda sık sık karıştırılarak 30 dakika bekletilip süzülmesi ile hazırlanan sıvı form

Dismenore: Âdet görme sırasında ortaya çıkan tekrarlayan, kramplı, alt karın ağrısı

Dispne: Nefes darlığı

Diüretik: İdrar söktürücü

Diürez: Normalden fazla idrar salgılanması veya vücuttan atılması

Divertikülit: Kalın bağırsaktan dışarıya çıkan balon şeklinde kesecikler

Diyabetik nefropati: Yüksek seviyedeki kan şekerinin böbreğe zarar vermesi

Diyabetik nöropati: Yüksek seviyedeki kan şekerinin sinir hücrelerine zarar vermesi

Diyastolik kan basıncı: Kalbin atım aralarında damar duvarında kalan basınç

Dizüri: İdrar yaparken hissedilen ağrı veya yanma

Dopamin: Motivasyon, ruh hali, dikkat, hafıza ve öğrenme gibi birçok işlevde rol oynayan ve beyindeki sinir hücreleri tarafından salınan kimyasal madde

Dopamin reseptörü: Dopaminin hücreler arası boşluğa (sinaptik boşluk) salındıktan sonra bağlandığı ve aktifleştirdiği bölge

E

Egzama (Atopik dermatit): Çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen ve kızarıklık, kaşıntı, şişlik, veziküller gibi belirtilerle karakterize cilt hastalığı

Ekimoz: Kılcal damarlarda oluşan bir hasar sonucu cilt altında görülen bir kanama türü

Ekspektoran: Balgam söktürücü

Ekspresyon: Bir genin, şartların uygun olması durumunda okunarak içeriğindeki bilginin aminoasit ve protein sentezinde kullanılması durumu, gen ifadesi, bir genin kendini ifade etmesi

Ekstre (Ekstrakt): Kurutulmuş bitki kısımlarından uygun çözücüler ve özel yöntemler kullanarak elde edilen bitki özleri

Eliminasyon: İlaçların vücuttan atılması

Embriyotoksik: Embriyo üzerinde toksik etki gösteren

Enantiyomerler: Birbirinin ayna görüntüsü kimyasal yapıya sahip olan ancak üst üste çakıştırılamayan, polarize ışık düzlemini zıt yönde ve aynı miktarda çeviren, bunun dışında bütün özellikleri aynı olan kimyasal maddeler (Stereoizomerler)

Endometriyozis: Rahim içinde bulunan endometriyum tabakasının rahmin dışındaki başka bir bölgede büyümesi ile gelişen ve ağrılı seyreden hastalık

Endometriyum: Rahmin iç yüzeyini kaplayan, her âdet döneminde bir tabakası dökülerek her ay muhtemel bir gebelik için tekrar hazırlanan, gebelik olması halinde bebeğin plasentasının tutunduğu yapı

Endotel: Kan ve lenf damarlarının iç yüzünü oluşturan doku

Enflamasyon: İltihaplanma, yangı

Enterik: Bağırsakla ilişkili olan

Enterohepatik dolaşım: Safra asitleri, bilirubin ve ilaçların veya diğer maddelerin karaciğerden safraya geçişinden sonra ince bağırsağa girmesi ve ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan emme hücreleri (enterositler) tarafından emilmesini takiben karaciğere geri taşınması

Enzim: Hücrelerdeki kimyasal tepkimelerin hızını artıran ve özgüllüğünü düzenleyen protein yapısındaki biyolojik katalizörler

Eozinofil: Organizmada çok hücreli parazitler ve belirli enfeksiyonlarla mücadeleden sorumlu bağışıklık sisteminin bileşenlerinden biri olan beyaz kan hücreleri

Epilepsi (Sara): Beyindeki sinir hücrelerinde oluşan ani ve kontrolsüz boşalmalar (deşarjlar) sonucunda hastada istemsiz kasılmalar ile duyusal ve bilinç değişiklikleri meydana getiren hastalık

Eritem: Kılcal damarlarda kan toplanması sonucunda derinin kızarması

F

Fagositoz: Bağışıklık sistemi hücrelerinin bakterileri sitoplazması içine alıp hapsederek eritmesi

Farmakodinamik: İlaçların biyolojik sistemlerde oluşan fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkileri

Farmakokinetik: İlaçların vücutta geçirdikleri emilim, dağılım, dönüşüm ve atılım süreçlerine bağlı olarak plazma konsantrasyonlarının değişimi

Faz I Reaksiyonları: Vücuda giren ilaç molekülünün daha polar hale gelmesini ve vücuttan daha kolay atılmasını sağlayan oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidratasyon gibi reaksiyonlar

Faz II Reaksiyonları: Faz I reaksiyonuna uğramış ilaç molekülüne sülfat, glukuronik asit gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak katıldığı katım (konjugasyon) reaksiyonları

Fibrinolitik: Trombusu eriten

Fibrokistik meme: İçinde sıvı dolu kistler (fibrokistler) veya içi katı süt bezi kökenli iyicil tümörler (fibroadenomlar) bulunan meme

Fibromiyalji: Kas ağrıları ve vücuttaki belirli noktalardaki kronik ağrılar ile karakterize bir yumuşak doku romatizması

Fitoadaptojen: Bitkisel adaptojen

Fitoöstrojen: Bitkisel östrojen

Flora: Bir bölgenin veya ülkenin bitki örtüsünü oluşturan türlerin tümü

Fosfodiesteraz inhibitörleri: Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5I)

G

Galaktogog: Süt artırıcı

Galaktoz intoleransı: Galaktozun sindirilememesine bağlı olarak gelişen sindirim sistemi rahatsızlığı

Gastrit: Mide iç yüzeyini döşeyen zarın iltihaplanması

Gastrointestinal sistem: Ağızdan başlayarak yemek borusu, mide ve bağırsaklardan geçerek anüse uzanan sindirim sistemi yolu

Gastroprotektif: Mide koruyucu

Genetik polimorfizm: Bireyler arasında görülen genetik yapısal farklılıklar

Genotoksik: DNA veya genomun replikasyonunu sağlayan enzimlerle etkileşime girerek mutasyona neden olan kimyasal madde

Genotoksisite: Genotoksinlerin kromozom ve DNA yapısında meydana getirdiği hasar

Glikojen: Kaslarda ve karaciğerde depolanan ve enerjiye ihtiyaç duyulduğu anlarda vücudun yakıt olarak kullandığı, glukoz moleküllerinden oluşan polisakkarit

Glokom: Göz içi basıncının yükselmesi sonucu oluşan göz siniri harabiyeti, göz tansiyonu

Glukojenez: Glukozdan glikojenin sentezlenmesi

Glukoneojenez: Glukozun yeniden yapımı

Gram (-) mikroorganizma: Gram boyası (kristal viyole) ile boyanmayan mikroorganizma

Gram (+) mikroorganizma: Gram boyası (kristal viyole) ile boyanan mikroorganizma

H

Halüsinasyon: Gerçek olmayan duyuların kişi tarafından gerçek olarak algılanması

Hemoraji: Kanama

Hemorajik felç: Beyindeki bir damarın kanaması sonucu oluşan felç (inme)

Hemoroit (Basur): Makat çıkışında ve rektumun alt kısmında yer alan kan damarlarının genişlemesi ve yastıkçık şeklinde şişkin hâl alması durumu

Hemostatik: Kanamayı durduran

Hemp: Kenevir

Hepatik klirens: İlaçların karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) biyotransformasyon ve/veya safra içinde atılım suretiyle elimine edilmeleri

Hepatit: Karaciğer iltihabı

Hepatoprotektif: Karaciğeri koruyucu

Hepatotoksisite: Karaciğer hasarı

Hidrofilik: Polar gruba sahip olarak su ile hidrojen bağı oluşturmak suretiyle suda çözünen madde (Suyu seven)

Hidrosefali: Beyin ve beyin çevresinde aşırı sıvı birikmesi

Hiperglisemi: Kan şekeri düzeyinin normalden yüksek olması

Hiperkalemi: Potasyum düzeyi yüksekliği

Hiperlipidemi: Kandaki çeşitli yağların (kolesterol, trigliserit) olması gerekenden yüksek düzeyde olması

Hipermenore: Kanamalı âdet görme

Hiperprolaktinemia: Hamile olmayan kadınların ve erkeklerin kanında çok fazla prolaktin hormonu bulunması

Hiperstimülasyon: Aşırı uyarım

Hipertansiyon: Yüksek tansiyon

Hipnotik: Merkezi sinir sisteminin çalışmasını yavaşlatıcı, uyku verici

Hipoglisemi: Kan şekerinin normalden düşük düzeyde olması

Hipoglisemik: Kan şekerini düşürücü

Hipokalemi: Potasyum düzeyi düşüklüğü

Hipokolesterolemik: Kandaki kolesterol miktarının azalmasına neden olan

Hipoksi: Dokularda görülen oksijen yetmezliği

Hipolipidemik: Kolesterol ve trigliserit düşürücü

Hipotansif: Tansiyon düşürücü

Hipotansiyon: Düşük tansiyon

Hipotermi: İnsan vücudunun faaliyet göstermesi için gerekli ısıyı ürettiğinden daha hızlı kaybetmesi ve vücut ısısının 35 °C altına düşmesi sonucunda ortaya çıkan durum

Hipotiroidi: Tiroid bezinin az çalışması

Hipotoni: Kas tonusunun azalması

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü olarak da adlandırılan ve insan bağışıklık hücrelerine saldırarak bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve enfeksiyonların görülmesine neden olan virüs

Hormon replasman tedavisi: Son âdet öncesini ve sonrasını içine alan dönemdeki (klimakterik dönem) kadınların düşük östrojen ve progesteron düzeylerini, belirtileri giderecek düzeylere çıkarmayı amaçlayan tedavi

Hücre proliferasyonu: Hücre çoğalması

Huntington hastalığı: Kalıtsal nedenlere dayanan faktörlerle beyindeki sinir hücrelerinin ciddi düzeyde parçalanması (dejenerasyon) ile gelişen bireylerin hayatını devam ettirebilmesi için gerekli olan tüm fonksiyonel yeteneklerinin etkilenmesine yol açan hastalık

I-İ

***In silico*:** İlaçlarla ilgili olarak bilgisayarda veya bilgisayar simülasyonu yoluyla gerçekleştirilen çalışma modeli

***In situ* yöntem:** Kendi ortamında yapılan deneysel çalışma

***In vitro* yöntem:** Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda yapılan deneysel çalışma yöntemi

***In vivo* yöntem:** Bir hayvan modelinde (sıçan, fare, tavşan, kobay vd.) yürütülen deneysel çalışma yöntemi

İdrar retansiyonu: İdrar tutulması

İlk geçiş etkisi: Emilen ilacın önce karaciğere giderek bir kısmının metabolize olması ve/veya safraya atılması süreci

İmmünoglobulin G (IgG): Plazma B hücreleri tarafından oluşturulan ve kan dolaşımında en yaygın bulunan antikor

İmmünomodülatör: Bağışıklık sistemini etkileyerek immun sistem üzerinde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren veya bu sistem üzerinde regüle edici özelliklere sahip madde

İmmunostimülan: Bağışıklık sistemini uyarıcı

İmmünsupresif: Bağışıklık sistemini baskılayıcı

İndüksiyon: Uyarma

İnfüzyon: Parçalanmış toprak üstü kısım (herba), yaprak, çiçek gibi bitki kısımları üzerine kaynar su ilave edilip karıştırıldıktan sonra kapağın kapatılarak 15-20 dakika demlenmesi ve süzülmesi ile hazırlanan sıvı form

İnhibisyon: Baskılama

İnsülinojenik indeks: Yemek sonrasındaki insülin cevabını (postprandiyal insülin yanıtı) sistematik olarak değerlendirebilmek amacıyla geliştirilen ve serum insülin (U/mL)/serum glukoz (mg/dL) oranı şeklinde hesaplanan indeks

İnterlökin: T hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını uyaran sitokin

İnterlökin-10: Aktive edilmiş makrofajlar ve Th2 hücreleri tarafından üretilen antienflamatuvar sitokin

İntraperitoneal (*i.p.*): Deri altı

İntraserebral hemoraji: Beyin dokusunda kanama

İntravenöz (*i.v.*): Damar içi

İskemi: Dokuya kan akışının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu dokunun başta oksijen olmak üzere hayati önem taşıyan moleküllere erişiminin engellenmesine bağlı olarak gelişen doku hasarı

İskemik kalp hastalığı: Kalp kasının çeşitli sebeplere bağlı olarak beslenememesi sonucu ortaya çıkan hastalık

İzoenzim: Aynı biyokimyasal reaksiyonu katalizleyen ancak farklı molekül yapısına sahip olan enzim formları

K

Kalp glikoziti: Yüksük otu (*Digitalis*) türlerinden elde edilen ve kalbin kasılma gücünü artıran bileşik

Kardiyoprotektif: Kalp koruyucu

Kardiyotonik: Kalbin kasılma gücünü artıran

Kardiyovasküler: Kalp-damar sistemi

Karminatif: Gaz söktürücü

Karpal tünel sendromu: El bileğinin ortasında bulunan ve ilk 3 parmağa dağılan medyan sinirin baskı altında kalması sonucu ağrı, uyuşukluk ve güçsüzlükle kendini gösteren rahatsızlık

Karsinojenisite: Tümör oluşturma etkisi

Kemoprotektif: Sağlıklı dokuları bazı antikanser ilaçların zararlı etkilerinden koruyan

Kemoterapi: Kanserin ilaçla tedavi edilmesi

Ksenobiyotik: Organizmaya yabancı organik veya inorganik madde

Klimakterik şikayetler: Kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, sıcak basması, uyku sorunları, depresyon, cinsel istekte azalma, idrar kaçırma

Klirens: Plazmadaki ilaç düzeyi ile eliminasyon hızı arasındaki orantı faktörü veya birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmi

Kognitif: Anlama ve idrak etme yeteneğine dayalı olan, bilişsel

Kolagog: Safra söktürücü

Kolanjit: Safra kanallarının iltihabı

Koleretik: Safranın atılım hızını artırıcı

Kolesistit: Safra kesesi iltihabı

Kolit: Kalın bağırsağın iltihabi hastalığı

Konjestif kalp yetmezliği: Sıvı birikimi ve ödem ile karakterize kalp yetmezliği

Konvülzan: Konvülziyona neden olan

Konvülziyon: İstemsiz kasılma

Koroner arter: Kalbi besleyen damar

Kreatinin: Bir amino asit olan kreatin bileşiğinin yıkımı sonucu meydana gelen böbreklerden geçerek filtrelenen ve idrarla atılan kimyasal atık ürün

Kutanöz vaskülit: Cilt damarlarının iltihabı

L

Laksatif: Bağırsak yumuşatıcı

Lenfosit: Kemik iliği tarafından üretilen beyaz kan hücrelerinin bir türü

LH (Luteinleştirici hormon): Hipofizin ön lobunda üretilen glikoprotein yapısında bir hormon

Lipit: Vücudun yağ dokusunda depolanan, doymuş ve doymamış hidrokarbon zincirlerinden oluşan, heterojen yapılı yağ molekülleri

Lipit oksidasyonu: Yağ asitlerinin hücrelerde 2 karbonlu ünitelere parçalanması

Lipit peroksidasyonu: Yağların bileşimlerinde yer alan doymamış yapıdaki moleküllerin oksijenle yükseltgenmesi sonucu aldehit, keton, hidroksiasitler, ketoasitler, alkoller ve daha küçük moleküllü yağ asitlerine parçalanması

Lipofilik: Yağlarda, lipitlerde veya polar olmayan (hekzan, toluen vd.) çözücülerde çözünen madde

Lupus (*Lupus eritematozus*): Vücutta pek çok organı birden tutan, yüzde kelebek tarzında kırmızı döküntüyle karakterize olduğundan halk arasında kelebek hastalığı olarak da bilinen, bağışıklık sistemindeki aşırı duyarlık reaksiyonu (otoimmün reaksiyon) nedeniyle oluşan romatizmal hastalık

Luteal faz bozukluğu: Rahim iç yüzeyinin her ay hamilelik için uygun zamanda ve uygun düzeyde gelişememesi

M

Makrofaj: Beyaz kan hücreleri

Makula dejenerasyonu: Sarı nokta olarak da bilinen ve gözde makula ismi verilen bölgenin bozulmasıyla karakterize olan retina hastalığı

Marijuana: Esrar

Mastalji: Memede, koltuk altında ve/veya meme çevresindeki bölgelerde hassasiyet, şişme ve huzursuzluk ya da ağrı hissedilmesi

Meningomyelosel: Omuriğin dışa doğru kese yapması

Menoraji: Aşırı âdet kanaması

Menstrüasyon: Âdet dönemi

Menstrüel siklus: Âdet dönemi döngüsü

Metabolik sendrom: Kalp-damar hastalıkları ve diyabet oluşumunu hazırlayan fazla kilo, yağ-kolesterol metabolizması bozuklukları, yüksek tansiyon ve şeker metabolizması bozukluklarının (gizli şeker problemleri) bir arada bulunduğu tablo

Metabolit: Bir ilacın (veya herhangi bir maddenin) doku veya organ-

larda metabolizasyon reaksiyonlarına uğrayarak yıkılması sonucu oluşan madde

Metabolizasyon (Metabolizma=Biyotransformasyon): İlaçların, organizmada çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğraması

Mikoz: Asalak mantarların oluşturduğu hastalık

Miyelosüpresyon: Kemik iliğinin baskılanması

Miyelotoksisite: Kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımının engellenmesi sonrasında kalp dışındaki doku ve organlardaki kanda anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişmesi

Miyokard: Kalp kası

Miyokard enfarktüsü: Kalp kasının bir bölümünün, çoğunlukla kalp damarının tam tıkanıklığına bağlı olarak, o bölgeye yetersiz kan akışından dolayı ölmesi (kalp krizi)

Miyokardit: Kalp kasının iltihaplanması

Miyokardiyal fibroz: Kalp kasında bağ dokunun artması ile dokunun kalınlaşması

Miyopati: Kas lifi hastalığı, kas tutulumu

Modülasyon: Hücrenin gösterdiği yapısal ya da işlevsel değişim

Mukosiliyer klirens: Havayolunun balgamın taşınması yoluyla yabancı mikroorganizmalardan ve bakterilerden temizlenme mekanizması

Mukus: Sümüksü sıvı

Multipl Skleroz (MS): Kişinin bağışıklık sistemindeki bozukluk sonucu beyin ve omurilikteki sinirlerin etrafındaki koruyucu kılıfın (miyelin kılıfı) fiziksel olarak tahrip olması ile görülen ve bazı kişilerde ileri yaşlarda hareketlerde ve bilişsel olgularda kayıplara neden olan hastalık

Mutajen: Canlıların DNA ya da RNA yapısını değiştirerek canlının doğal olarak ileri düzeyde mutasyona uğramasına yol açan fiziksel veya kimyasal etmen

N

Nefropati: Kan şekeri yüksekliğinin kontrol altına alınamaması sonucu diyabetik kişilerde oluşan böbrek hasarı

Nefrotoksik: Böbreklere zarar veren

Nefrotoksisite: İlaçların böbrekte yol açtığı zehirleyici etkiler

Nevralji: Sinirin hasarına, sinir üzerindeki baskıya ya da sinir fonksiyonundaki değişikliklere bağlı olarak gelişen ağrı

NF-k_B: DNA'ya doğrudan bağlanarak genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü

Nonspesifik bağışıklık: Doğal bağışıklık

Nöroenflamasyon: Sinir dokusunda iltihap oluşumu ve sinir sinyallerinin iletiminde ortaya çıkan sorunlar nedeniyle oluşan patolojik değişiklikler

Nöromodülasyon: Nörolojik hastalıkların temelinde yatan fonksiyon kaybına uğramış veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle çeşitli klinik belirtilere neden olan sinir dokularının kimyasal veya elektriksel yöntemlerle uyarılarak yeniden düzenlenmesi

Nöropati: Sinir hasarına bağlı olarak gelişen, vücudun bir veya daha fazla bölgesinde ağrı, halsizlik, uyuşma veya karıncalanmaya yol açması ile karakterize sinir ağrısı

Nöroprotektif: Sinir hücrelerinin ölümünü azaltan ve iyileşmesini sağlayan, sinir koruyucu

Nörotoksin: Sinirlere zarar veren etmen

Nörotransmitter: Beyinde sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan kimyasal madde

Nötrofil: Bakterilerin ve yabancı cisimlerin ortadan kaldırılmasında etkili olan akyuvarlar

Nötropeni: Kanda nötrofil sayısının azalması

O-Ö

Oral kontraseptif: Doğum kontrol ilacı

Oral yol (*p.o.*): Ağız yolu

Ortostatik (Postural) hipotansiyon: Kişinin kan basıncının ayağa kalkarken veya otururken düşmesi

Osteoartrit: Eklem romatizması

Osteoporoz: Kemik erimesi

Osteosarkoma: Kemik hücrelerinden köken alan bir kemik kanseri türü

Otoimmün hastalık (Sistemik hastalık): Bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması ile oluşan hastalık

Ovaryum: Yumurtalık; rahimin iki yanında yer alan yumurtalıklar

Ödem: Dokularda aşırı sıvı birikmesi sonucu genellikle bacak, ayak, kollar ve ellerde oluşan şişlik

P

P-glikoprotein (P-gp): İlaçların taşınmasından sorumlu ABC grubu protein

Parestezi: Ciltte hissedilen ve uzun süreli etkisi olmayan karıncalanma, uyuşma, iğnelenme, yanma hissi.

Parkinson hastalığı: Beyin hücrelerinde kayıp ile seyreden, yavaş ilerleyen hareket bozukluğu

Periferik ödem: Ayak, ayak bileği, bacak, el ve kollardaki dokularda aşırı sıvı birikmesi

Plasebo: Doğrudan fizyolojik etkisi olmayan ve aktif madde içermeyen bileşen (Yalancı ilaç)

Plasebo kontrollü çalışma: İki farklı insan denek grubunun yer aldığı; bir gruba denenen ilacın diğer gruba plasebo adı verilen etkisiz bir ilaç veya maddenin verilmesiyle gerçekleştirilen klinik çalışma

Plasenta: Hamilelik sürecinde rahimde gelişerek bebek için oksijen ve besin sağlayan, bebek kanındaki işe yaramayan maddeleri dışarı atan doku

Platelet (Trombosit): Kanın pıhtılaşmasında görev alan renksiz kan hücreleri (Kan pulcukları)

Plazma doruk konsantrasyonu: İlacın kanda ulaştığı en yüksek konsantrasyon

Plazma: Kanın sıvı bölümü

Polipeptit: 10-100 arasında aminoasitin birbiri ile bağlanması ile oluşan organik yapı

Polisakkarit: 10'dan fazla şeker ünitesinin birbiri ile bağlanması ile oluşan organik yapı

Premenstrual sendrom: Âdet öncesi gerginlik sendromu

Priapizm: Uzun süreli ereksiyon durumu

Prob ilaç: İlaçların metabolizasyonunda yer alan bir izoenzimin etkisini araştırırken kullanılan ve o izoenzim ile metabolize olan ilaç

Proflaksi: Hastalık meydana gelmeden hastalığın önlenmesi

Proflaktik: Hastalık meydana gelmeden hastalığı önleyen etmen

Prolaktin: Hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan ve gebelik sırasında meme bezlerinden süt salgılanmasını uyaran hormon

Proliferasyon: Hücrelerin artması veya bölünerek çoğalması

Protein: Amino asitlerin birbirlerine bağlanarak oluşturdukları ve canlıların yaşamsal faaliyetlerinde rol oynayan organik molekül

Prostat Spesifik Antijen (PSA): Erkeklerde bulunan prostat adlı organda üretilen ve meninin kıvamını düzenleyen enzim

Psikomotor performans: Bireyin alıştırma ve deneyim sonucu motor becerileri uygulama yeterliliği

Psikoz: Gerçeklikle ilişkinin kesilmesi hali

PTF (Tepeden tepeye dalgalanma): Bir ilacın bir dozlama aralığında ulaştığı plazma doruk konsantrasyonu (C_{maks}) ile plazmadaki en düşük konsantrasyonunun (C_{min}) oranı olarak tanımlanan parametre

R

Rabdomiyoliz: İskelet kaslarının çeşitli nedenlerle yıkıma uğraması sonucu oluşan kas hasarı ve yapı ürünlerinin kana karışması

Radyoterapi (Işın tedavisi): İyonlaştırıcı ışın kullanılarak komşu sağlıklı dokulara zarar vermeden tümör dokusunun yok edilmesinin hedeflendiği kanser tedavi yöntemi

Rahim fibroidi: Rahmin kendi düz kas liflerinden gelişen iyi huylu tümör

Randomize kontrollü çalışma: Bir ilacı (veya bir tedaviyi) test etmek amacıyla, benzer özelliklere sahip deneklerin deney veya kontrol gruplarına araştırıcının müdahalesi olmadan rastgele atanması suretiyle planlanan; deney gurubuna test edilecek ilacın (veya tedavi yönteminin) uygulandığı ve elde edilen verilerle kontrol gurubu verilerinin karşılaştırıldığı klinik çalışma modeli

Reaktif oksijen türleri (ROS): Yapısında en az bir tane ortaklaşmamış (eşlenmemiş) elektron bulunduran reaktif karakterdeki atom veya molekül

Renal klirens: Bir dakikada böbrekler tarafından herhangi bir maddeden temizlenen plazma miktarı veya kan plazmasında bulunan herhangi bir maddenin arınma değeri

Reseptör: Çeşitli uyarıları alabilen özel hücre, hücre grupları veya sinir uçları

Retinoit: A vitamininin bir formu olan madde

Romatoid artrit: Eklemlerin içindeki zarda iltihaplanma sonrası eklem hattının kalınlaşması ve eklemde ısı artışı, şişme ve ağrı ile karakterize olan kronik bir hastalık

Rüptür: Yırtık

S

Sara (Epilepsi): Beyindeki sinir hücrelerinde oluşan ani ve kontrolsüz boşalmalar (deşarjlar) sonucunda hastada istemsiz kasılmalar ile duyusal ve bilinç değişiklikleri meydana getiren hastalık

Sarılık: Bilirubin adı verilen maddenin kan dolaşımında normalden fazla miktarda bulunması sonucu gözün beyaz kısmının (sklera) ve derinin sarıya boyanması.

Sedatif: Yatıştırıcı

Semptomatik tedavi: Hastalık belirtilerini gidermeye yönelik tedavi

Serbest radikal: Üzerinde en az bir ortaklaşmamış (eşlenmemiş) elektron içeren bir molekül veya atom

Serbest radikal süpürücü: Serbest radikallerin sağlıklı moleküllerden elektron almasına ve bu şekilde hücrelerimizde kalıcı zararlara neden olmasını engelleyen antioksidan özellikli nesne

Serebral hipoksi: Beyine normalden daha az oksijen akışı olduğunda ortaya çıkan durum

Serebral iskemi: Bir kan pıhtısının beyne giden bir atardamarı tıkayarak bloke etmesi veya daraltması sonucu ortaya çıkan oksijen eksikliği

Serebrospinal sıvı: Beyin-omurilik sıvısı

Sinerjistik etkileşim: Organizmaya giren ve aynı yönde etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ve ilacın ayrı ayrı gösterdikleri etkilerin toplamından daha fazla etki artışı ile karakterize olan etkileşim

Sinonim: Bir bitkinin bilimsel açıdan artık geçerli olmayan eski Latince adı

Sistemik hastalık (Otoimmün hastalık): Bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması ile oluşan hastalık

Sistit: Genellikle bakterilerin yol açtığı idrar torbası iltihabı

Sistolik kan basıncı: Kalbin kasılarak vücuda kan pompaladığı sırada damarda oluşan basınç

Sitokin: Hayvan ve bitki hücrelerindeki akyuvarlar tarafından üretilen ve hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein grubu

Sitostatik: Hücre bölünmesini durduran

Sitotoksik: Hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran

Spazmolitik: Spazm çözücü

Spesifik bağışıklık: Kazanılmış bağışıklık

Spontan hifema: Gözün ön odasında kan birikmesi

Statin: Kandaki kolesterol ve trigliserit düzeyini düşüren bir ilaç grubu

Steven-Johnson sendromu: Genellikle vücudun bir ilaca karşı yüksek derecede alerjik reaksiyon göstermesiyle ortaya çıkan, grip benzeri semptomlarla başlayıp ciltte kabarcıkların oluşması ile seyreden ve gittikçe yayılan ve kabaran ağrılı döküntüler oluşması ile süren, sonunda etkilenen derinin üst tabakasının ölümü ve soyulmasıyla sonlanan, mukoza zarını etkileyen ve genellikle hastaneye yatış gerektiren acil bir durum

Stimülasyon: Uyarılma eylemi

Subkütan (*s.c.*): Deri altına

Substrat: Enzimler ile tepkimeye giren madde

Suş: Bir bakteri veya virüsün farklı alttürlerinin aralarında genetik farklılıklar bulunan grupları

T

T hücreleri: Kemik iliğinde sentezlenen ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerini vücuda giren yabancı organizmalara karşı uyaran lenfosit hücreler

Taşikardi: Kalbin hızlı (dakikada 100'ün üzerinde) atması (kalp çarpıntısı)

Tendon: İnsan vücudunu oluşturan, kas ve eklem hareketini sağlayan, kas sistemini iskelete bağlayan bağlar

Tendonit: Tendon iltihabı

Terapötik: Tedavi edici

Termojenez: Vücudun metabolik hızını artırarak veya titreyerek ekstra ısı enerjisi üretebilme reaksiyonu

Termoreseptör: Sıcaklık değişimini (ısıyı) algılayan, deride ve dilde yoğun olarak bulunan reseptör

Tinnitus: Kulak çınlaması

Tonik etki: Canlandırıcı etki

Tonsilit: Bademcik iltihabı

Topikal: Deri üzerine

Trombolitik: Trombusu eriten

Trombosit (Platelet): Kanın pıhtılaşmasında görev alan renksiz kan hücreleri (Kan pulcukları)

Trombosit agregasyonu: Kanamayı durdurmak ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombositlerin birbirleri üzerine kümelenmesi

Trombozis: Organizmada kan elemanlarının (fibrin, trombosit, eritrosit, lökosit) kalp ve damar iç yüzüne pıhtı halinde yapışması

Trombüs: Damar içinde oluşan pıhtı kitlesi

Tümör Nekroz Faktörü (TNF-*a*)Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, sistemik inflamasyonda yer alan, glikoprotein yapısındaki sitokin

U-Ü

Uterus c-myc: Rahim hücrelerinin büyümesini kontrol eden gen

Ürtiker: Kurdeşen

V

Vajinit: Vajina iltihabı

Varyete: Bir bitki türünün farklı bir coğrafyada ve görünüşte biraz farklı özelliklere sahip olarak yetişen üyesi

Vaskulit: Damar iltihabı

Vazodilatör: Kan damarlarının genişlemesini sağlayan

Vertigo: Kişinin etrafındaki nesneleri dönüyormuş gibi algıladığı bir baş dönmesi şekli

Viral miyokardit: Kalp kasının virüs nedeniyle iltihaplanması

Y

Yarılanma ömrü: İlacın kandaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süre

Z

Zona: Suçiçeği hastalığına neden olan *Varisella zoster* virüsünden kaynaklanan, kabarcık görünümlü ve genellikle ağrılı seyreden deri döküntülerine neden olan enfeksiyon.

Üçüncü Bölüm

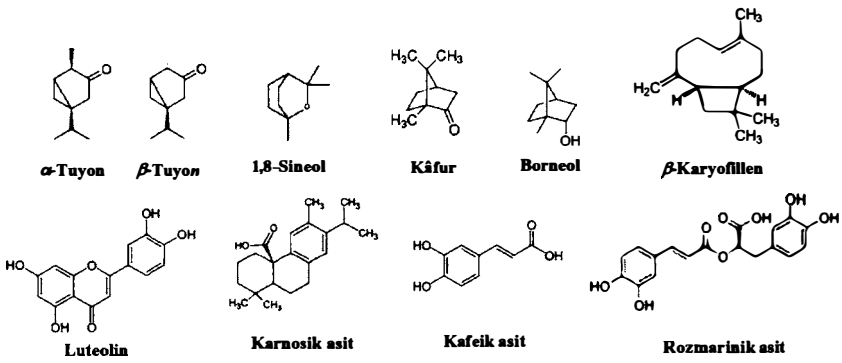
BİTKİLER VE İLAÇ GRUPLARI

ADAÇAYI
Salvia L. Türleri

Adaçayı (*Salvia* L.) Lamiaceae familyasına kayıtlı olan ve yeryüzünde 900 kadar tür ile temsil edilen bir cinstir (Celep *ve* Dirmenci, 2017). Tıbbi amaçla kullanılan türler arasında yer alan *Salvia officinalis* L. (Tıbbi adaçayı, Sage, Dalmatian sage), *Salvia fruticosa* Miller (Sin. *S. triloba* L., Türk/Anadolu adaçayı, Greek sage), *Salvia sclarea* L. (Misk adaçayı, Clary sage) ve *Salvia lavandulifolia* Vahl (İspanyol adaçayı, Spanish sage) Akdeniz bölgesinde yetişir (Babaç, 2004). *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Çin adaçayı, Danshen, Chinese *Salvia*), Çin'de, *Salvia divinorum* Epling & Játiva (Diviner's sage, Hojas de Maria, Yerba Maria) ise Meksika'nın güneyinde yetişen türlerdir. Bu bölümde tıbbi amaçlarla kullanılan türler kendi başlıkları altında incelenecektir.

***Salvia officinalis* L. (Tıbbi adaçayı)**

Akdeniz bölgesinde yetişen ve 'tıbbi adaçayı' olarak bilinen bu tür, Avrupa'da yaygın olmasına karşılık ülkemizde doğal olarak yetişmez. Bitkinin yapraklarında uçucu yağ (ana bileşikleri α- ve β-tuyon olmak üzere 1,8-sineol, kâfur ve borneol gibi oksijenli monoterpenler; uçucu seskiterpenlerden β-karyofillen), flavonoitler (luteolin, apigenin ve türevleri), izoflavonlar, di- ve triterpenler (karnosik asit), fenolik asitler (kafeik asit, rozmarinik asit), feniletanoitler, kumarinler, fitosteroller, tanen ve polisakkaritler bulunur (Tosun *ve* Tatlı, 2011; Zeybek *ve* Haksel, 2011) (Şekil 1).



Şekil 1. Tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis* L.) yapraklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Tıbbi adaçayı yaprakları geleneksel halk tıbbında sindirim sistemi rahatsızlıklarını giderici (hazımsızlık, şişkinlik, gastrit vb.), sakinleştirici, şeker düşürücü olarak ve uykusuzlukta kullanılmaktadır (Önder, 2017; Tosun *ve* Tatlı, 2011; Tosun *ve* Tatlı-Çankaya, 2007). Ayrıca menopoz döneminde görülen aşırı terleme, sıcak basması gibi şikayetlerin giderilmesinin yanında, özellikle Avrupa ülkelerinde ruh halinin düzenlenmesi ve hafıza kuvvetlendirici olarak asetilkolinesteraz inhibitör etkisinden de yararlanılmıştır (Baytop, 2021; Demirezer *ve ark.*, 2019; Temel *ve ark.*, 2016).

Yapraklardan elde edilen uçucu yağ, aromaterapide uykusuzlukta, antiseptik olarak ağız-boğaz enfeksiyonlarında ağız çalkalama suyu ve gargara şeklinde kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2021, Demirezer *ve ark.*, 2022, 2023). Tıbbi adaçayı genellikle iyi tolere edilen bir bitki olmakla beraber, yeterli ve iyi planlanmış klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmez. Tıbbi adaçayı preparatları 4 ay süre ile kullanıldığında güvenli, ancak daha uzun süre tüketildiğinde, içerdiği tuyon[2] bileşiği nedeniyle güvenli değildir. Günlük kullanımlarda tıbbi adaçayı preparatlarındaki tuyon miktarının 6 mg'dan fazla olmamasına dikkat edilmelidir (Demirezer *ve ark.*, 2019, 2021; EMA Monographs, 2015).

[2] Tuyon, karaciğer ve sinir sisteminde toksik etki gösteren monoterpenik yapıda bir maddedir (Wu *ve ark.*, 2012).

Tıbbi adaçayının hafıza güçlendirici özelliği ile ilgili olarak asetilkolinesteraz inhibitörü etkisi *in vitro, in vivo* ve klinik araştırmalarla incelenmiştir (Abdellaoui *ve ark.*, 2020; Eidi *ve ark.*, 2006; Scholey *ve ark.*, 2008; Sharma *ve ark.*, 2017). Yapılan bir *in vivo* çalışmada *Salvia officinalis*'in kurutulmuş yapraklarından hazırlanan ekstre 190 erkek sıçana verilmiş, referans olarak pilokarpin ve nikotin kullanılmış ve 24 saat sonra yapılan öğrenme testi ile bitki ekstresinin muskarinik ve nikotinik kolinerjik sistemlere etkili olduğu kanıtlanmıştır (Eidi *ve ark.*, 2006). Tıbbi adaçayının halk arasında kan şekerini düşürmek amacıyla kullanılması nedeniyle bitkinin uçucu yağının ve yapraklarından elde edilen ekstrenin hipoglisemik etkisi sağlıklı ve streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda incelenmiştir. Uçucu yağ, sıçanların kan şekeri düzeyinde herhangi bir değişiklik yapmamış; sulu metanol ekstresi verilen diyabetik sıçanlarda ise 3 saat sonra kan şekeri düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü belirlenmiştir. (Eidi *ve ark.*, 2005). Besinlerine tıbbi adaçayı yapraklarından hazırlanan çay eklenen normal ve tip-2 diyabet oluşturulmuş farelerin kan glukoz düzeylerinin 15 gün sonra kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir (Lima *ve ark.*, 2006). Ancak bu verilerin klinik çalışmalarla da kanıtlanması gerekmektedir.

Tıbbi adaçayının antikolinesteraz ve hafıza güçlendirici etkisi hakkındaki ilk klinik çalışma 3 farklı merkezde, 65-80 yaş aralığındaki 103 orta şiddette Alzheimer hastasında randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılmıştır (Akhondzadeh *ve ark.*, 2003). Bu araştırmada *S. officinalis*'in kurutulmuş yapraklarından hazırlanan sıvı ekstre hastalara günde 60 damla olmak üzere 4 ay süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda etkinlik ölçümleri ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) ve CDR (Clinical Dementia Rating) parametreleri ile belirlendiğinde, plaseboya göre belirgin bir hafıza performansı tespit edilmiş ve hastaların ajitasyonlarının da azaldığı görülmüştür. Bir diğer klinik çalışma ise 65 yaşın üzerindeki 20 sağlıklı gönüllüde plasebo kontrollü, randomize ve çift kör olarak planlanmıştır. *S. officinalis*'in kurutulmuş yapraklarından hazırlanan standart ekstre kurutulduktan sonra yardımcı maddelerle tablet haline getirilerek gönüllülere 4 farklı dozda verilmiştir. 333 mg dozda verilen farmasötik preparatın 2,5 saat sonra belirgin bir şekilde hafıza performansını artırdığı yapılan ölçümlerle [(Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ve Clinical Dementia Rating (CDR)]

tespit edilmiştir (Scholey *ve ark.*, 2008).

Tıbbi adaçayının antihiperlipidemik etkisi çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak planlanan bir çalışmada, 67 hastaya 8 saatte bir *S. officinalis*'in yapraklarının sulu etanollü ekstresinden hazırlanan 500 mg'lık kapsüller verilerek incelenmiştir. 2 ay sonunda yapılan ölçümlerde, plasebo grubuna göre kanda total kolesterol, trigliserit, LDL ve VLDL düzeylerinde azalma olduğu; buna karşılık HDL düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu dönemde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında (SGOT, SGPT ve kreatinin) herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Kianbakht *ve ark.*, 2011).

Tıbbi adaçayı yapraklarının, östrojenik aktivitesine bağlı olarak menopoz periyodunda oluşan sıcak basmaları, terleme gibi klimakterik şikayetler üzerindeki etkisi, yaşları 50-65 arasında değişen menopoz dönemindeki 71 kadında çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. Bireylere 8 hafta boyunca tuyon içermeyen *S. officinalis* ekstresi taşıyan 280 mg'lık bir tablet verilmiştir. Bu süre sonunda günlük klimakterik şikayetlerin sayısında plaseboya oranla %62 oranında belirgin bir azalma tespit edilmiştir (Bommer *ve ark.*, 2010). Benzer şekilde yaşları 48-65 arasında olan 80 kadın üzerinde yapılan bir diğer klinik çalışmada da 280 mg tuyon içermeyen *S. officinalis* ekstresinden hazırlanmış ticari bir preparat (Menosan®) 4 hafta süre ile kullanıldığında sıcak basması ve terleme gibi şikayetlerde azalma olduğu görülmüştür (Wilfried *ve ark.*, 2021).

Tıbbi Adaçayının İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Tıbbi adaçayının bazı ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda; karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri ile etkileşme sonucu, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişiklikler meydana gelebilir ve istenmeyen etkiler görülebilir. Bu etkileşimlerin özellikle bitkideki flavonoitlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bitkinin yapraklarından elde edilen ekstrelerin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimlerini zayıf bir şekilde inhibe ettiği *in vitro* olarak belirlenmiştir (Colalto, 2010; Coon, 2005; Foster *ve ark.*, 2003; Merrily *ve* Kuhn, 2002). Bu izoenzimlerin substratı olan ilaçların metabolizasyonu azalacağından ilaçların plazma konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle istenmeyen etkiler de artar (rxlist.com; webmd.com). Bitkide bulunan bazı bileşikler ise CYP2E1 izoenzimini indükler ve bu

izoenzimin substratı olan ilaçların etkileri azalır (Guengerich, 2020; rxlist.com). Asetilkolinesteraz inhibitörleri, antidiyabetikler ve bazı antihipertansif ilaçlarla birlikte adaçayı preparatları kullanıldığında aditif etkileşim oluşmakta ve ilaçların etkileri şiddetlenerek istenmeyen bazı yan etkiler ortaya çıkmaktadır (rxlist.com). Tıbbi adaçayı preparatları, uyku artırıcı özellikleri nedeniyle merkezi sinir sistemi üzerine etkili olan benzodiazepin grubu ilaçların da etkisini artırmaktadır (rxlist.com).

Tıbbi adaçayı preparatlarında bulunan bazı bileşikler, ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoproteini (P-gp) düşük düzeyde de olsa inhibe ettiğinden, P-gp substratı olan antikanser, antifungal, antiviral etkili bazı ilaçların vücuttaki emilimlerinin artabileceği, dolayısıyla da ilaçların etki ve yan etkilerinin de artacağı belirtilmiştir (Hellum *ve* Nilsen, 2008; rxlist.com; webmd.com). Bu sonuçların daha fazla klinik araştırmalarla kanıtlanması gereklidir.

Tıbbi adaçayı ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Asetaminofen	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP2E1 indüksiyonu)	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)/Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			

Morfin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Tramadol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Difenhidramin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Doksilamin	İlacın kandaki düzeyi artar	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Feksafenadin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Karbinoksamin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Ketotifen	Sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klemastin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klorfeniramin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Alzheimer ve Anti Demans İlaçları			
Donepezil	Asetilkolinesteraz inhibisyonu	Belirtilmemiş	rxlist.com
Rivastigmin	Asetilkolinesteraz inhibisyonu	Belirtilmemiş	rxlist.com
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Eritromisin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			

Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Baş Dönmesi İlaçları			
Sinnarizin	Aditif etkileşim	Belirtilmemiş	medscape.com
Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar (Antiemetikler)			
Ondansetron	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Sistemik Nazal Dekonjestanlar)			
Triprolidin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Topikal Dekonjestanlar)			
Azelastin	Sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP2D6 inhibisyonları)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Fluoksetin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
İmipramin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klomipramin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide artma	medscape.com
Maprotilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com

Mirtazapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Sitalopram	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Trazadon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Endokrin Sistem İlaçları (Hipofiz ve Hipotalamus Hormonları ve Analogları)			
Kortizol	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/ Ksantin Türevleri)			
Kafein	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	medscape.com
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/ Santral Etkili Sempatomimetikler)			
Modafinil	Antagonistik etkileşim	Sinirlilik, uykusuzluk	rxlist.com
Genel Anestezik İlaçlar			
Alfentanil	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Fentanil	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Göz İlaçları (Göz Tansiyonu İlaçları (Glokom) ve Miyotikler)			
Pilokarpin	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com
Göz İlaçları (Midriyatik İlaçlar)			
Fenilefrin	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	medscape.com

İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri-Motilite Azaltıcı İlaçlar			
Difenoksilat	Sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Loperamid	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	İlacın kandaki düzeyi artar	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kaptopril	İlacın kandaki düzeyi artar	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonları)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Valsartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Diltiazem	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Felodipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com

İsradipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Etopozid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Paklitaksel	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Vinblastin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Vinkristin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Baklofen	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP2E1 indüksiyonu)	Belirtilmemiş	medscape.com
Metokarbamol	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
Meloksikam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Diazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Lorazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Lokal Anestezik İlaçlar			
Lidokain	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Uyuşukluk	rxlist.com
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Itrakonazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Ketokonazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Mide İlaçları (H2 Reseptör Antagnonistleri)			

Ranitidin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Lansoprazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Omeprazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Pantoprazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Öksürük İlaçları			
Kodein	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	medscape.com rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar/ Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kan düzeyinde belirgin olmayan değişme (Hafif CYP2C9 inhibisyonu)	-	rxlist.com
	İlacın kan düzeyinde belirgin olmayan değişme (Hafif CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibisyonları) (Varfarin tedavisi gören hastalarda yapılan klinik çalışma)	-	Chan, 2001;
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			

Aripiprazol	Sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Flufenazin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Haloperidol	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Ketiapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klorpromazin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Klozapin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Olanzapin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Risperidon	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Trifluoperazin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide artma	medscape.com rxlist.com
Ziprasidon	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmalarda (konvülziyonda) artma	medscape.com
Fenobarbital	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmalarda (konvülziyonda) artma	medscape.com

Gabapentin	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmalarda (konvülziyonda) artma	medscape.com
Karbamazepin	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmalarda (konvülziyonda) artma, sara (epilepsi) nöbetlerinde artma	medscape.com
Klonazepam	Antagonistik etkileşim	Hafif sara (epilepsi) nöbetleri	medscape.com
Lamotrijin	Antagonistik etkileşim	Sinirlilik, tremor	medscape.com
Levetriasetam	Antagonistik etkileşim	Sara (epilepsi) nöbetlerinde artma	medscape.com
Topiramat	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmalarda (konvülziyonda) artma	medscape.com
Valproik asit	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmalarda (konvülziyonda) artma	medscape.com
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları			
Belladon alkaloitleri	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Papaverin	Aditif etkileşim	Belirtilmemiş	medscape.com
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Amprenavir	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
İndinavir	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Soğuk Algınlığı Kombinasyonları			

Prometazin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Diğer Diyabet İlaçları			
Nateglinid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Repaglinid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet İlaçları)/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Glimepirid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Glipizid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Klorpropamid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Metformin	Glukoneogenez inhibisyonu	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
	Glukoneogenez inhibisyonu (Farelerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Lima *ve ark.*, 2006
Pioglitazon	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Uyku verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			

Midazolam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Estradiol	Aditif etkileşim	Östrojen düzeyinde artış	rxlist.com
Etinil estradiol	Aditif etkileşim	Östrojen düzeyinde artış	rxlist.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve tıbbi adaçayı ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

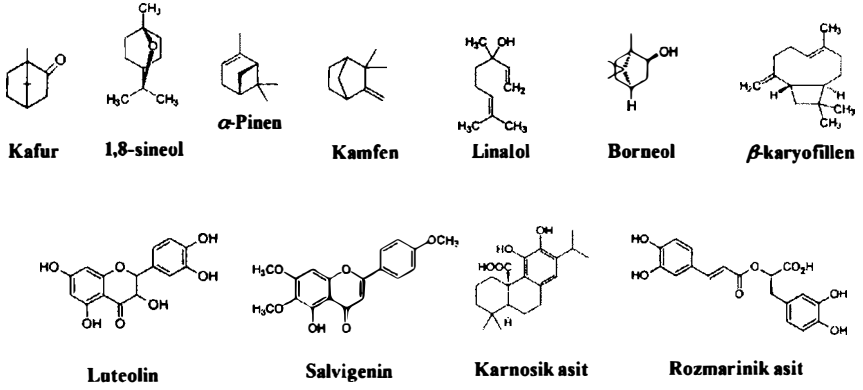
SONUÇ

Tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis* L.) uzun yıllardan beri mide-bağırsak sistemi rahatsızlıklarında ve özellikle hazımsızlıkta kullanılmasının yanı sıra sakinleştirici ve kan şekerini düşürücü etkiler nedeniyle de yararlanılan ayrıca uykusuzlukta faydalı olan ve ağız-boğaz hijyeninde antiseptik olarak kullanılan bir tıbbi bitkidir. Östrojenik etkisine bağlı olarak menopoz dönemi şikayetlerinin giderilmesinde ve hafıza güçlendirici olarak demansta yararlanılmaktadır (Kintzios, 2000). Avrupa'da yaygın olarak bulunan tıbbi adaçayı ülkemizde yetişmez. Uçucu yağında bulunan, karaciğer ve sinir sistemi üzerinde toksik etki gösteren tuyon nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Tıbbi adaçayı abortif etkisi nedeniyle hamilelik durumunda ve sütü azaltıcı özelliğinden dolayı emzirme döneminde kullanılmamalıdır (Tosun *ve* Tatlı, 2011). Diğer taraftan merkezi sinir sistemi üzerindeki sedasyon ve uykuya yönelmeyi artırıcı etkilerinden dolayı depresyon ve epilepsi tedavisindeki ilaçların etkinliğini ve istenmeyen etkilerini artırmaktadır. Kan basıncını ve kanda şeker düzeyini düşürücü etkilerine bağlı olarak antihipertansif ve antidiyabetik ilaçların da etkilerini artırıcı özelliği göz önünde bulundurulmalıdır. *In vitro* çalışma sonuçlarına ait olan bu verilerin iyi planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanmasından sonra adaçayı bitkisinin ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde tüketilmesi mümkün olabilecektir. Ameliyatlardan en az iki hafta öncesinde tıbbi adaçayı tüketimine son verilmesi uygun olacaktır.

Salvia lavandulifolia Vahl (İspanyol adaçayı)

Salvia lavandulifolia Vahl Asya, Kuzey ve Güney Amerika ülkeleri yanında Avrupa'da ve özellikle de İspanya'da yaygın olarak yetişen; bu nedenle de 'İspanyol adaçayı' (Spanish sage) olarak bilinen bir adaçayı türüdür. Bitkinin yaprakları drog olarak kullanılır (Perry *ve ark.*, 2001).

Yaprakların bileşiminde uçucu yağ [kâfur, 1,8-sineol, α-pinen, kamfen, linalol, borneol, pulegon, β-karyofillen, α-tuyon (%0,1)], flavonoitler (luteolin, salvigenin), triterpenoitler (karnosik asit vd.) ve fenolik asitler (rozmarinik asit vd.) bulunur (Öztürk *ve ark.*, 2018) (Şekil 2).



Şekil 2. İspanyol adaçayı (*Salvia lavandulifolia* Vahl) yapraklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin yaprakları antioksidan, antienflamatuvar, antimikrobiyal, kan şekerini düşürücü, spazmolitik, hafıza güçlendirici ve sedatif etkilere sahiptir (Perry *ve ark.*, 2001). *S. lavandulifolia* uçucu yağında karaciğer ve sinir sistemi üzerinde toksik etki gösteren bir bileşik olan tuyon miktarı eser oranda (%0,1) bulunmaktadır. Zararsız olması nedeniyle antikolinesteraz etkisinden hafıza güçlendirici olarak yararlanılmaktadır (Temel *ve ark.*, 2016). Uçucu yağın belirgin antioksidan ve antibakteriyel etkileri olduğu *in vitro* olarak tespit edilmiştir (Öztürk *ve ark.*, 2018).

İspanyol Adaçayının İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

İspanyol adaçayının (*Salvia lavandulifolia* Vahl.) bazı ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda; ilaçların farmakokinetik ve farmako-

dinamik özelliklerinde değişiklikler meydana gelebilir ve istenmeyen etkiler görülebilir. İspanyol adaçayı beyindeki bazı kimyasalların miktarını artırdığından asetikolinesteraz inhibitörü etki gösteren ilaçlarla birlikte alındığında ilaçların etkilerinin arttığı; antikolinerjik ilaçların etkilerinde ise azalmanın olduğu tespit edilmiştir (rxlist.com). Birlikte kullanılması durumunda östrojen aktivitesine sahip ilaçların da etkilerinde azalma olduğu kayıtlıdır (rxlist.com; webmd.com). Kan şekerini düşürücü etkisine bağlı olarak, antidiyabetik ilaçlar *S. lavandulifolia* ile birlikte kullanıldıkları zaman ilaçların dozunun ayarlanması gerekir. Kan basıncını artırdığından antihipertansif ilaçların da etkisinde azalma olacağı göz önünde bulundurulmalıdır (rxlist.com). İspanyol adaçayı uçucu yağında bulunan 1,8-sineol ve α-pinen'in asetilkolinesteraz inhibitörü aktiviteye sahip majör bileşikler olduğu *in vitro* olarak saptanmıştır (Perry *ve ark.*, 2000; Savelev *ve ark.*, 2003). *S. lavandulifolia* uçucu yağının asetilkolinesteraz inhibitor etkisi, sıçanlara 5 gün süreyle, iki farklı dozda verilerek incelenmiştir. 20 mL dozun asetilkolinesterazı belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir (Perry *ve ark.*, 2002). *S. lavandulifolia* uçucu yağı üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü ve randomize bir çalışmada, 36 sağlıklı bireye uçucu yağ içeren kapsüller 7 gün süre ile verilmiş ve bireylerin bilişsel fonksiyonları uçucu yağ kapsülleri verilmeden ve verildikten 1 ve 4 saat sonra kompüterize hafıza testi (Cognitive Drug Research Computerised Test Battery) ile ölçülmüştür. 4 saat sonunda mental yorgunluğun azaldığı ve fonksiyonların arttığı tespit edilmiştir (Kennedy *ve ark.*, 2011). *S. lavandulifolia* uçucu yağı ile ilgili bir diğer klinik araştırma 2 grupta planlanmıştır. 1'inci gruptaki 18-31 yaş aralığındaki 20 sağlıklı bireye uçucu yağ içeren kapsüller 5 gün, 2'nci gruptaki 18-37 yaş aralığındaki 24 sağlıklı bireye uçucu yağ içeren kapsüller 4 gün süre ile plasebo kontrollü olarak verilmiştir. Bireylerin bilişsel fonksiyonları uçucu yağ kapsülleri verilmeden ve verildikten 1 saat, 2,5 saat, 4 saat ve 6 saat sonra kompüterize hafıza testi ile ölçülmüştür. Her iki grupta da 50 µL dozun bilişsel fonksiyonlarda plaseboya göre belirgin artış yaptığı belirlenmiştir (Tildesley *ve ark.*, 2003).

İspanyol adaçayı ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İspanyol adaçayı (*Salvia lavandulifolia* Vahl) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Difenhidramin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Feksafenadin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Karbinoksamin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klemastin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klorfeniramin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Alzheimer ve Anti Demans İlaçları			
Donepezil	Asetilkolinesteraz inhibisyonu	Belirtilmemiş	rxlist.com
Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Sistemik Nazal Dekonjestanlar)			
Triprolidin	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Topikal Dekonjestanlar)			
Azelastin	Sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP2D6 inhibisyonları)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com

Fluoksetin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	medscape.com rxlist.com
İmipramin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Klomipramin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Maprotilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Mirtazapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Sitalopram	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Trazadon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Göz İlaçları (Göz Tansiyonu İlaçları (Glokom) ve Miyotikler)			
Pilokarpin	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları/Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ Anjiotensin II Antagonistleri			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Valsartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Antagonistik etkileşim	Yüksek tansiyon (hipertansiyon) riski	rxlist.com
Felodipin	Antagonistik etkileşim	Yüksek tansiyon (hipertansiyon) riski	rxlist.com
Isradipin	Antagonistik etkileşim	Yüksek tansiyon (hipertansiyon) riski	rxlist.com
Nifedipin	Antagonistik etkileşim	Yüksek tansiyon (hipertansiyon) riski	rxlist.com
Verapamil	Antagonistik etkileşim	Yüksek tansiyon (hipertansiyon) riski	rxlist.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Diazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Lorazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com rxlist.com
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Itrakonazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Ketokonozol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar/ Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kan düzeyinde belirgin olmayan değişme (Hafif CYP2C9 inhibisyonu)	-	rxlist.com

	İlacın kan düzeyinde belirgin olmayan değişme (Hafif CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibisyonları) (Varfarin tedavisi gören hastalarda yapılan klinik çalışma)	-	Chan, 2001
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Ketiapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmada (konvülziyonda) artma	medscape.com
Fenobarbital	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmada (konvülziyonda) artma	medscape.com
Gabapentin	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmada (konvülziyonda) artma	medscape.com
Karbamazepin	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmada (konvülziyonda) artma, sara (epilepsi) nöbetlerinde artma	medscape.com
Klonazepam	Antagonistik etkileşim	Hafif sara (epilepsi) nöbetleri	medscape.com
Lamotrijin	Antagonistik etkileşim	Sinirlilik, titreme (tremor)	medscape.com
Levetriasetam	Antagonistik etkileşim	Sara (epilepsi) nöbetlerinde artma	medscape.com

Topiramat	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmada (konvülziyonda) artma	medscape.com
Valproik asit	Antagonistik etkileşim	İstemsiz kasılmada (konvülziyonda) artma	medscape.com
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları			
Belladon alkaloitleri	Aditif etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Diğer Diyabet İlaçları			
Nateglinid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Repaglinid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Glimepirid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Glipizid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Klorpropamid	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Metformin	Glukoneojenez-inhibisyonu, Aditif etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
	Glukoneojenezin-hibisyonu, Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Lima *ve ark.*, 2006

Pioglitazon	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	medscape.com rxlist.com
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Estradiol	Aditif etkileşim	Östrojen düzeyinde artış	rxlist.com
Etinil estradiol	Aditif etkileşim	Östrojen düzeyinde artış	rxlist.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve İspanyol adaçayı ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

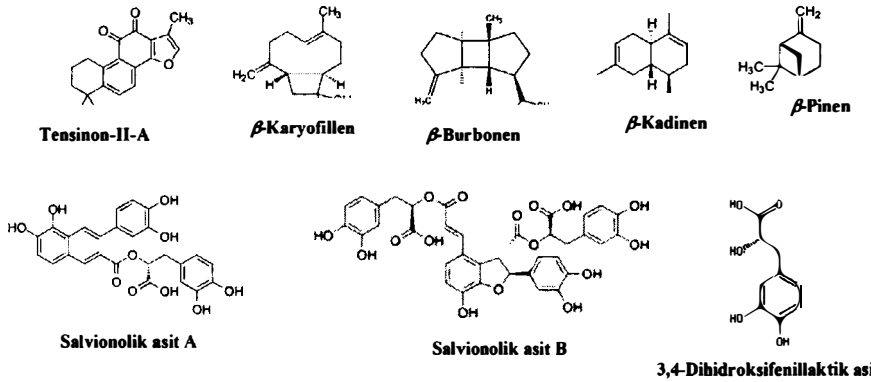
SONUÇ

İspanyol adaçayının (*Salvia lavandulifolia* Vahl) yaprakları uzun yıllardan beri hafıza güçlendirici, antioksidan, antienflamatuvar ve östrojen benzeri etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. İspanyol adaçayı yapraklarının da tıbbi adaçayı (*S. officinalis* L.) yaprakları gibi kan şekerini düşürücü özelliği bulunmaktadır. İspanyol adaçayı, tıbbi adaçayından farklı olarak, kan basıncını artırdığından antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman bu ilaçların etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. *S. lavandulifolia* uçucu yağında *S. officinalis* uçucu yağından farklı olarak, toksik bir bileşik olan tuyon miktarının çok düşük olması (%0,1), özellikle hafıza performansını artırmak amacıyla yaygın bir şekilde tüketilmesinde tercih edilmektedir. Klinik çalışmaların yeterli sayıda olmamasından dolayı hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmaması uygun olacaktır.

Salvia miltiorrhiza Bunge (Çin adaçayı)

Salvia miltiorrhiza Bunge, Uzakdoğu ülkelerinde ve özellikle Çin'de yetişen, bu nedenle de 'Çin adaçayı' (Chinese *Salvia*, Danshen) olarak bilinen bir adaçayı türüdür. Kurutulmuş kökleri geleneksel Çin tıbbında kalp-damar hastalıklarında plak kümelenmesini önlemek (antiplatelet) amacıyla miyokard enfarktüsü ve felçten koruyucu olarak kullanılan bitkisel ürünlerin bileşiminde yer alır (Lo *ve ark.*, 1992). Çin Farmakopesi'nde köklerin sulu etanollü ekstrelerinden hazırlanan formülasyonları kayıtlıdır. Bitkinin kökleri batı

ülkelerinde de bazı bitkisel ürünlerin bileşiminde yer alır (Zhou *ve ark.*, 2012). Köklerin başlıca bileşenleri tensinonlar adı verilen diterpenik naftokinon bileşikleridir (Shang *ve ark.*, 2012; Su *ve ark.*, 2015). Ayrıca köklerde uçucu yağ (β- ve α-karyofillen, β-karyofillen oksit, kadinen, β-burbonen ve β-pinen taşır), salvionolik asit A ve B, ile 3, 4-dihidroksifenillaktik asit bulunur (Gao *ve ark.*, 2012; Liang *ve ark.*, 2009) (Şekil 3).



Şekil 3. Çin adaçayı (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) köklerinde ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Çin Adaçayının İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

In vitro çalışmalarda ve sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda *S. miltiorrhiza* köklerinin etilasetat ekstresinde bulunan tensinonların CYP1A1, CYP2C6, CYP2C11 enzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Buters *ve ark.*, 1996; Wang *ve ark.*, 2009; Wu *ve* Yeung, 2010). *S. miltiorrhiza* köklerinden hazırlanan sulu etanollü ekstrenin CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimlerini de inhibe ettiği *in vitro* olarak belirlenmiştir (Wang *ve* Yeung, 2012). Buna karşılık *S. miltiorrhiza* köklerinin CYP3A 4 substratı olan ilaçların metabolizmasını artırdığı ve ilaçların etkisinde azalma oluşturduğu da kayıtlıdır (rxlist.com). Bu çelişkili bulguların iyi planlanmış klinik çalışmalarla irdelenmesi gerekir. Kökler kan basıncını düşürür ve antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılması sonucu kan basıncında fazla düşüşler (hipotansiyon) meydana gelebilir (rxlist.com).

Çin adaçayının bazı ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda bitkideki tensinonlardan kaynaklanan etkileşimlerin olabileceği düşünül-

mektedir. Etkileşim sonucu CYP450 izoenzimlerinin substratı olan ilaçların metabolizasyonu azalacağından ilaçların kandaki düzeyindeki artış nedeniyle istenmeyen etkileri de artmaktadır (rxlist.com; webmd.com). Çin adaçayının etanollü ekstresinin tek ve çoklu doz uygulaması ile CYP3A4 ile etkileşimi, 12 sağlıklı gönüllü (yaş aralığı 26-38) üzerinde bu izoenzimin substratı olan midazolam kullanılarak incelenmiştir (Qiu *ve ark.*, 2013). *Salvia miltiorrhiza* köklerinin etanollü ekstresini içeren 250 mg'lık tabletler günde 3 kez 10 gün süre ile sağlıklı gönüllülere verilmiştir. Bireyler ilk tabletten sonra 15 mg da midazolam almıştır. Tek doz etanollü ekstre alımından sonra midazolamın ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyon ($C_{maks.}$) değerinin kontrole göre % 80,7 arttığı, 10 günlük ekstre alımı sonucunda ise $C_{maks.}$ değerinin kontrole göre % 66,6 azaldığı belirlenmiştir. Midazolamın $C_{maks.}$ değerlerindeki değişiklikler, tek doz alınan ekstrenin CYP3A4 izoenzimini inhibe ettiğini, mükerrer doz ekstre alımının ise izoenzimini indüklediğini göstermiştir. Bu sonuçlar, ilaçların metabolizmasında önemli rolü olan CYP3A4 izoenziminin substratı olan ilaçların Çin adaçayı preparatları ile birlikte kullanımlarında etkileşimlerin oluşacağının göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır (Qiu *ve ark.*, 2013). Uzun süre varfarin tedavisi uygulanan aterosklerozlu hastaların, Çin adaçayı ekstresi kullanmaları sonucunda INR (International Normalized Ratio) düzeylerinde belirgin bir artışın olduğu ve bitkinin varfarin ile birlikte kullanılmaması gerektiği belirlenmiştir (Chan, 2001; Chan *ve ark.*, 1995; Izzat *ve ark.*, 1998; Izzo, 2012; Yu *ve ark.*, 1997). *Salvia miltiorrhiza* köklerinin salvianolik asit B içeren sulu ekstresinin CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 ile çok az etkileştiği, buna karşılık tensinonları içeren lipofilik ekstresinin bu izoenzimleri ve P-gp ilaç taşıyıcı proteinleri değişik düzeylerde daha kuvvetli inhibe ettiği belirlenmiştir (Chen *ve ark.*, 2017; Yu *ve ark.*, 2007; Zhou *ve ark.*, 2012). *S. miltiorrhiza* ile sınırlı sayıda yapılmış olan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, ekstraksiyon yöntemi, dozaj ve uygulama şekline bağlı olarak izoenzimler ile etkileşimlerin farklı olduğunu gösterdiğinden bu sonuçların klinik çalışmalar ile kanıtlanması uygun olacaktır.

Çin adaçayı ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Çin adaçayı (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
İndometasin	İlacın kandaki düzeyi artar	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Meloksikam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Feksafenadin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik çalışma)	Belirtilmemiş	Qiu ve ark., 2014; rxlist.com
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Klaritromisin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu)	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com go.drugbank.com
Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			

Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Sinerjistik etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Hidroklorotiazid	Sinerjistik etkileşim	Düşük tansiyon (Hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Diltiazem	Sinerjistik etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com go.drugbank.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Sinerjistik etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kaptopril	Sinerjistik etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonları)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Valsartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kan düzeyi azalır (P-gp indüksiyonu)	İlcın etkisinde azalma	drugs.com; rxlist.com
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			

Flurbiprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Ketorolak	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Mefenamik asit	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Nabumeton	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 ve CYP2C9 inhibisyonları)	Kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Naproksen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2, CYP2C9 inhibisyonları)	Kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Lovastatin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu)	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar/ Antitrombotik İlaçlar/Enzimler)			
Tenekteplaz	Sinerjistik etkileşim	-	rxlist.com go.drugbank.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar/ Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar			
Enoksaparin	*α-serin proteaz* inhibisyonu	İlacın etkisinde artma	rxlist.com go.drugbank.com
Heparin	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisinde artma	rxlist.com go.drugbank.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar/ Antitrombotik İlaçlar/Platlet Agregasyon İnhibitörleri)			

Klopidogrel	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 inhibisyonları	İlacın etkisinde artma, kanama riski	rxlist.com go.drugbank.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar/ Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu) (Varfarin tedavisi gören hastalarda yapılan klinik çalışma) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riski	Chan, 2001; go.drugbank. com; Izzat *ve ark.*, 1998; Izzo, 2012; rxlist.com Chan *ve ark.*, 1995; Lo *ve ark.*, 1992
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik çalışma)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	medscape.com; Qiu *ve ark.*, 2013

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve Çin adaçayı ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

SONUÇ

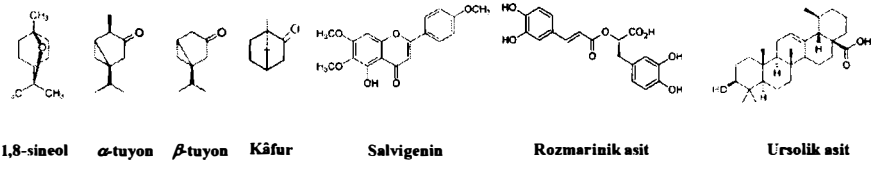
Çin adaçayı (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) kökleri uzun yıllardan beri kalp damar hastalıklarında pıhtı oluşumuna karşı kullanılmaktadır. Kökler bileşimindeki tensinonlardan dolayı antikoagülan/antiplatelet ilaçların etkilerini artırarak kanamalara; kan basıncını düşürücü etkisi nedeniyle de antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman düşük tansiyona (hipotansiyon) neden olur. Kalp yetmezliğinde digoksin te-

davisi gören hastalarda da ilacın etkilerini değiştirebileceğinden kanda digoksin düzeyleri kontrol edilmelidir. Klinik çalışmaların yeterli sayıda olmamasından dolayı hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmaması ve ameliyatlardan iki hafta önce köklerden hazırlanan formülasyonların tüketimine son verilmesi uygun olacaktır.

Salvia fructicosa Miller (Türk Adaçayı)

Akdeniz bölgesinde yetişen ve Türk adaçayı yanında Anadolu adaçayı, Elmaotu, Dağ elması gibi isimlerle de tanınan *S. fruticosa* Miller (Sin. *S. triloba* L., Greek sage) ülkemizde de yaygın olarak yetişmektedir (Baytop, 2021). Bitkinin yaprakları ve yapraklarından elde edilen uçucu yağı drog olarak kullanılır (Önder, 2017).

Bitkinin yapraklarında uçucu yağ (1,8-sineol, tuyon, kâfur taşır), flavonoitler (salvigenin *vd.*), triterpenler (ursolik asit *vd.*), fenolik asitler (rozmarinik asit *vd.*), feniletanoitler, kumarinler, fitosteroller, tanenler ve polisakkaritler bulunur (Zeybek *ve* Haksel, 2011) (Şekil 4).



Şekil 4. Türk adaçayı (*Salvia fruticosa* Mill.) yapraklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Türk adaçayı yaprakları da tıbbi adaçayı gibi halk tıbbında sindirim sistemi rahatsızlıklarını giderici (hazımsızlık, şişkinlik, gastrit vb.), sakinleştirici, şeker düşürücü olarak ve uykusuzlukta kullanılmaktadır (Önder, 2017). Yapraklarından elde edilen uçucu yağın 1-2 damlası 1 su bardağı suya damlatılarak balgam söktürücü, antiseptik olarak ağız-boğaz enfeksiyonlarında gargara şeklinde, sindirimi kolaylaştırıcı, diüretik ve antiviral olarak aromaterapide kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022a,2022b). Günlük kullanımlarda Türk adaçayı preparatlarında toksik bir bileşik olan tuyon miktarının 6 mg'dan fazla olmamasına dikkat edilmelidir (Demirezer *ve ark.*, 2019). Literatürde ilaçlarla etkileşimi konusunda kayıt bulunmamakla beraber

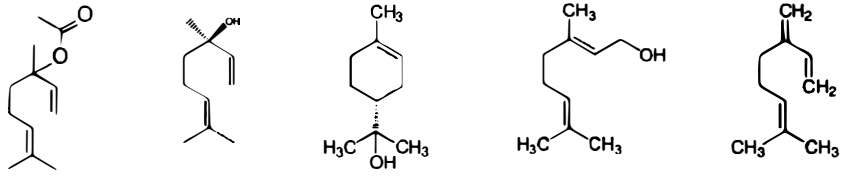
(drugs.com; rxlist.com)Türk adaçayı yapraklarının ve uçucu yağının bileşim açısından Tıbbi adaçayına benzemesi nedeniyle Tıbbi adaçayında verilen ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

SONUÇ

Türk adaçayı (*S. fruticosa* Miller) yaprağından elde edilen uçucu yağın bileşimindeki tuyon miktarının tıbbi adaçayı (*S. officinalis* L.) yaprağından elde edilen uçucu yağdaki miktardan az olmasına rağmen, tıbbi amaçla kullanılacak Türk adaçayı formülasyonlardaki tuyon miktarının 6 mg'dan fazla olmamasına dikkat edilmelidir. Türk adaçayı ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda çalışma bulunmaması nedeniyle bu bitkiden hazırlanan bitkisel ürünlerin ve ilaç formlarının hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmaması; ameliyatlardan en az iki hafta öncesinde Türk adaçayı tüketimine son verilmesi uygun olacaktır.

Salvia sclarea L. (Misk adaçayı)

Akdeniz bölgesinde yetişen ve Misk adaçayı olarak bilinen *Salvia sclarea* L. ülkemizde de yaygın olarak yetişen bir bitkidir (Baytop, 2021). Bitkinin yapraklarında başlıca uçucu yağ (başlıca-linalil asetat, linalool, α-terpineol, geraniol, mirsen), flavonoitler, fenoller, fenolik asitler, tananenler ve polisakkaritler bulunur (Kuźma *ve ark.*, 2009) (Şekil 5).



Şekil 5. Misk adaçayı (*Salvia sclarea*) uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

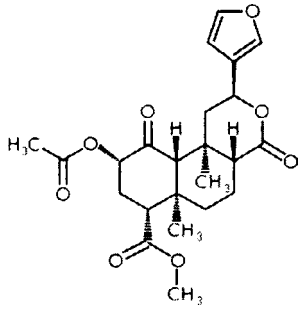
Misk adaçayı yapraklarından elde edilen uçucu yağdan antimikrobiyal olarak solunum sistemi rahatsızlıklarında, analjezik ve antienflamatuvar etkilerinden dolayı kas ağrılarında, depresyonda, âdet düzensizliklerinde ve menopozda yararlanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022b).

SONUÇ

Ülkemizde yetişen ve misk adaçayı olarak bilinen *Salvia sclarea* L. yapraklarından elde edilen uçucu yağ, depresyonda, uykusuzlukta ve antimikrobiyal olarak aromaterapide kullanılan karışımlarda yer alır. İlaç etkileşimleri konusunda yeterli klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmaması; ameliyatlardan en az iki hafta öncesinde de misk adaçayı tüketimine son verilmesi uygun olacaktır. Ayrıca uyku ilacı kullananlar, düşük kan basıncına sahip kişiler ve östrojene bağlı kanseri olanlar muhtemel ilaç etkileşimleri nedeniyle kullanmamalıdır.

Salvia divinorum Epling & Játiva

Meksika'nın güneyinde yetişen *Salvia divinorum* Epling & Játiva (Diviner's sage, Hojas de Maria, Yerba Maria) psikoaktif bitkiler arasında yer alan bir adaçayı türüdür. Bilinç değiştirici özellikleri nedeniyle Mazatec şamanları ve Aztek yerlileri tarafından seramonilerde tütsü olarak kullanılmıştır (Wolowich *ve ark.,* 2006). Kurutulmuş yapraklarının sigara gibi içilmesi veya taze yaprakların çiğnenmesi halüsinasyonlara neden olur. *Salvia divinorum* yapraklarında başlıca bileşik olarak neoklerodan tipi bir diterpen olan salvinorin A belirlenmiştir (Ortega *ve ark.,* 1982) (Şekil. 6). *Kappa*-opioid reseptör agonisti olan salvinorin A halüsinojenik etkiden sorumlu olan ve bilinen halüsinojenlerden farklı olarak azot içermeyen bir bileşiktir (Roth *ve ark.*, 2002; Scheerer *ve ark.,* 2007). *In vitro* farmakokinetik çalışmalar salvinorin A'nın ilaç taşıyıcı proteinlerden P-gp substratı olduğunu (Teksin *ve ark.,* 2009) ve 200-500 mg dozda *kappa*-opioid reseptör agonisti etki gösterdiğini; bitkinin yapraklarından hazırlanan çayın içilmesi ile salvinorin A'nın midede parçalanarak metaboliti olan salvinorin B'ye dönüştüğünü ve halüsinojen etkinin görülmediğini ortaya koymuştur (Siebert, 1994).



Salvinorin A

Şekil 6. *Salvia divinorum* yapraklarında bulunan ana bileşik

SONUÇ

Toksik bir diterpen türevi olan ve etkiden sorumlu bileşik olarak kabul edilen salvinorin A'nın ilaç metabolizmasında P-glikoprotein (P-gp) üzerinden etkileşimlerde bulunabileceği; ilaç etkileşimleri ile ilgili yeterli klinik çalışmaların da bulunmaması nedeniyle *Salvia divinorum* Epling & Játiva bitkisinin tıbbi amaçla kullanılmasının uygun olmadığı belirtilmiştir (Paulzen *ve* Gründer, 2008; webmd.com).

KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRME

Adaçayı türleri halk ilacı olarak uzun yıllardan beri başta hazımsızlık olmak üzere çeşitli mide-bağırsak sistemi rahatsızlıklarında ve ağız-boğaz hijyeninde antiseptik amaçla kullanılmaktadır. Ayrıca halk hekimliğinde östrojenik etkisine bağlı olarak menopozda görülen şikayetlerin (aşırı terleme, sıcak basması vd.) giderilmesinde ve hafıza güçlendirici olarak demansta da yararlanılmaktadır. Tıbbi adaçayının Avrupa'da hafıza güçlendirici olarak kullanılması yanında tuyon miktarı çok az olan İspanyol adaçayı da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çin adaçayı olarak bilinen türün kökleri ise kalp damar hastalıklarında pıhtı oluşumuna karşı kullanılan bitkisel ürünlerin bileşiminde yer almaktadır.

Adaçayı türlerinde bulunan kimyasal bileşikler ilaç metabolizmasında rolü olan CYP450 izoenzimlerini ve ilaç taşıyıcı proteinleri (P-gp) inhibe etme/indükleme özelliklerine bağlı olarak, bu izonezimlerin veya proteinlerin substratları olan ilaçların farmakokinetik parametrelerini değiştirmektedir.

Türlerden hazırlanan bitkisel ürünler merkezi sinir sistemi üzerindeki yatıştırıcı (sedatif) ve uykuya yönelmeyi artırıcı etkileri nedeniyle depresyon ve epilepsi tedavisindeki ilaçların etkinliğini ve istenmeyen etkilerini artırmaktadır. Kan şekeri düzeyini düşürmelerine bağlı olarak antidiyabetik ilaçların da etkilerini arttırıcı özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis* L.) ve Çin adaçayı (*S. miltiorrhiza* Bunge) bitkilerinin kan basıncını düşürücü etkisine karşılık, İspanyol adaçayı (*S. lavandulifolia* Vahl) kan basıncını yükseltmektedir. Bu nedenle tansiyon ilaçlarıyla birlikte kullanılan adaçayı türleri dikkatli seçilmelidir. Çin adaçayı kökleri, bileşimindeki tensinonlardan dolayı antikoagülan/antiplatelet ilaçların ve kan sulandırıcı aktivitesi olan bazı bitkilerin etkilerini artırarak kanamalara neden olabilir. Digoksin tedavisi gören hastalarda da ilacın etkilerini değiştirebileceğinden beraberinde Çin adaçayı ürünleri kullanılması durumunda hastanın kan digoksin düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir. *S. officinalis* uçucu yağında major bileşik olan tuyon bileşiğinin toksisitesi sebebiyle, kimyasal yapılarında tuyon taşıyan adaçayı türlerinin günlük tüketimdeki miktarları göz önünde bulundurulmalıdır.

Adaçayı türlerinin ilaçlarla etkileşimleri ile ilgili yargılar, daha çok *in vitro* çalışmalardan elde edilen bulgulara dayandırılan görüşlerdir. Adaçayı bitkisel ürünlerinin ilaçlarla birlikte kullanılmalarının bilimsel açıdan daha gerçekçi bir şekilde değerlendirilebilmesi için bu verilerin iyi planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanmasına gerek olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmalardan sonra adaçayı türlerinin ilaçlarla birlikte güvenli kullanımı konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün olabilecektir. Genel güvenlik verilerinin eksikliği göz önüne alındığında ilaç kullanan kişilerin eş zamanlı olarak adaçayı ürünlerini kullanmaktan kaçınmaları ve ameliyat olacak kişilerin de ameliyatlarından en az iki hafta öncesinde adaçayı ürünlerinin tüketimini sonlandırmaları uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Abdellaoui, K., Miladi, M., Boughattas, I., Acheuk, F., Chaira, N., Halima-Kamel, M.B. 2017. Chemical composition, toxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of *Salvia officinalis* essential oils against *Tribolium confusum*, *J. Entomol. Zool. Stud.* 5(4), 1761-1768.
- Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jams-

hidi, A.H., Khani, M. 2003. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 28(1), 53-59. doi: 10.1046/j.1365-2710.2003.00463.x.

- Babaç, M.T. 2004. Possibility of an information system on plants of South-West Asia with particular reference to the Turkish Plants Data Service (TÜBİVES), *Turk J. Bot.* 28, 119-127.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Bommer, S., Klein, P., Suter, A. 2011. First time proof of sage's tolerability and efficacy in menopausal women with hot flushes. *Adv. Ther.* 28(6), 490-500. doi: 10.1007/s12325-011-0027-z.
- Buters, J.T., Tang, B.K., Pineau, T., Gelboin, H.V., Kimura, S., Gonzalez, F.J. 1996. Role of CYP1A2 in caffeine pharmacokinetics and metabolism: studies using mice deficient in CYP1A2. *Pharmacogen.* 6, 291-296.
- Celep, F., Dirmenci, F. 2017. Systematic and biogeographic overview of Lamiaceae in Turkey, *Nat. Volatiles Essent. Oils*, 4(4), 14-27.
- Chan, K., Lo, A.C., Yeung, J.H., Woo, K.S. 1995. The effects of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 47, 402-406.
- Chan, T.Y. 2001. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*), *Ann. Pharmacother.* 35, 501-504. doi: 10.1345/aph.19029.
- Chen, F., Li, L., Tian, D.D. 2017. *Salvia miltiorrhiza* roots against cardiovascular disease: Consideration of herb-drug interactions. *Biomed. Res. Int.* 2017, 9868694. doi: 10.1155/2017/9868694.
- Colalto, C. 2010. Herbal interactions on absorption of drugs: mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol. Res.* 62(3), 207-227.
- Coon, M.J. 2005. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45, 1-25.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Uçucu Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022. *A dan Z ye Aromaterapi Karışımları-4. Cilt, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-07-4).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2023. *A dan Z ye Aromaterapi Karışımları-6. Cilt, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve*

Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-14-2).
- drugs.com/npc/danshen.html
- drugguide.com/ddo/view/Davis-Drug-Guide/109891/all/sage#6
- Eidi, M., Eidi, A., Bahar, M. 2006. Effects of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. *Nutrition,* 22(3), 321-326. doi: 10.1016/j.nut.2005.06.010.
- Eidi, M., Eidi, A., Zamanizadeh, H. 2005. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 100(3), 310-313. doi: 10.1016/j.jep.2005.03.008.
- EMA Monographs. 2016. EMA/HMPC/277152/2015, Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium.
- Foster, B.C., Vandenhoek, S., Hana, J., Krantis, A., Akhtar, M.H., Bryan, M., Budzinski, J.W., Ramputh, A., Arnason, J.T. 2003. *In vitro* inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomed.* 10(4), 334-342. doi: 10.1078/094471103322004839.
- go.drugbank.com/drugs/DB14337
- Guengerich, F.P. 2020. Cytochrome P450 2E1 and its roles in disease. *Chem. Biol. Interact.* 322, 109056. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109056.
- Hellum, B.H., Nilsen, O.G. 2008. *In vitro* inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102(5), 466-475. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00227.x.
- Izzat, M.B., Yim, A.P., El-Zufari, M.H. 1998. A taste of Chinese medicine! *Ann. Thorac. Surg.* 66(3), 941-942. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00624-9.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: Overview of the clinical data. *Med. Princ. Pract.* 21, 404-428. doi: 10.1159/000334488.
- Kennedy, D. O., Dodd, F. L., Robertson, B. C., Okello, E. J., Reay, J. L., Scholey, A. B., Haskell, C. F. 2011. Monoterpenoid extract of sage (*Salvia lavandulaefolia*) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults. *J. Psychopharmacol.* 25(8), 1088-1100. doi: 10.1177/0269881110385594.
- Kianbakht, S., Abasi, B., Perham, M., Hashem Dabaghian, F. 2011. Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother. Res.* 25(12), 1849-1853. doi: 10.1002/ptr.3506.
- Kintzios, S.E. (Ed.) 2000. The Genus *Salvia*, in: *Medicinal and Aromatic*

Plants Industrial Profiles, 1st edition, Vol. 14, CRC Press, London. (ISBN: 978-905-8230058).

- Kuźma, L., Kalemba, D., Rózalski, M., Rózalska, B., Wieckowska-Szakiel, M., Krajewska, U., Wysokińska, H. 2009. Chemical composition and biological activities of essential oil from *Salvia sclarea* plants regenerated *in vitro*. *Molecules*. 14(4), 1438-1447. doi: 10.3390/molecules14041438.
- Liang, Q., Liang, Z.-S., Wang, J.-R., Xu, W.-H. 2009. Essential oil composition of *Salvia miltiorrhiza* flower. *Food Chem.* 113, 592-594.
- Lima, C.F., Azevedo, M.F., Araujo, R., Fernandes-Ferreira, M., Pereira-Wilson, C. 2006. Metformin-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention? *Br. J. Nutr.* 96(2), 326-333. doi: 10.1079/bjn20061832.
- Lo, A.C.T., Chan, K., Yeung, J.H.K., Woo, K.S. 1992. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics,* 17, 257-262. doi:10.1007/BF03190157.
- medscape.com/drug/common-sage-culinary-sage-sage-345065#3.
- Merrily, A., Kuhn, R.N. 2002. Herbal remedies: Drug-herb interactions. *Crit. Care Nurs.* 22, 22-35.
- Ortega, A., Blount, J.F., Manchand, P.S. 1982. Salvinorin, a new trans-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (*Labiatae*). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, 2505-2508.
- Önder, A., 2017. *Salvia officinalis* - Adaçayı, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler), "*FFD Monografları - Bitkiler ve Etkileri*", 1. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Öztürk, G., Demirci, B., Demirci, F. 2018. Evaluation of the chemical composition and biological activities of *Salvia officinalis* subsp. *lavandulifolia* (Vahl.) Gams essential oil. *Nat. Volatiles Essent. Oils.* 5(3), 1-6.
- Paulzen, M., Gründer, G. 2008. Toxic psychosis after intake of the hallucinogen salvinorin A. *J. Clin. Psych.* 69, 1501-1502.
- Perry, N.S., Houghton, P.J., Theobald, A., Jenner, P., Perry, E.K. 2000. *In-vitro* inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *J. Pharm. Pharmacol.* 52(7), 895-902. doi: 10.1211/0022357001774598.
- Perry, N.S., Houghton, P.J., Jenner, P., Keith, A., Perry, E.K. 2002. *Salvia lavandulaefolia* essential oil inhibits cholinesterase *in vivo*. *Phytomed.* 9(1), 48-51. doi: 10.1078/0944-7113-00082.
- Perry, N.S., Houghton, P.J., Sampson, J., Theobald, A.E., Hart, S., Lis-Balchin, M., Hoult, J.R., Evans, P., Jenner, P., Milligan, S., Perry, E.K. 2001. *In-vitro* activity of *S. lavandulaefolia* (Spanish sage) relevant to treatment

of Alzheimer's disease. *J. Pharm. Pharmacol.* 53(10), 1347-1356. doi: 10.1211/0022357011777846.

- Qiu, F., Jiang, J., Ma, Y., Wang, G., Gao, C., Zhang, X., Zhang, L., Liu, S., He, M., Zhu, L., Ye, Y., Li, Q., Miao, P. 2013. Opposite effects of single-dose and multidose administration of the ethanol extract of Danshen on CYP3A in healthy volunteers. *Evid.-Based Complementary Altern. Med.* Article ID. 730734. doi: 10.1155/2013/730734.
- Qiu, F., Wang, G., Zhang, R., Sun, J., Jiang, J., Ma, Y. 2010. Effect of danshen extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 69, 656-662.
- Qiu, F., Zeng, J., Liu, S., He, M., Zhu, L., Ye, Y., Miao, P., Shen, S., Jiang, J. 2014. Effects of danshen ethanol extract on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers. *Evid.-Based Complementary Altern. Med.* 2014, Article ID 473213, 2014. doi: 10.1155/2014/473213.
- Roth, B. L., Baner, K., Westkaemper, R., Sibert, D., Rice, K.C., Steinberg, S., Ernsberger, P., Rothman, R.B. 2002. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous κappa-opioid selective agonist, *Proceed. Nat. Acad. Sci.* 99(18), 11934-11939. doi: 10.1073/pnas.182234399. rxlist. com/sage/supplements.htm.
- Savelev, S., Okello, E., Perry, N.S.L., Wilkins, R.M., Perry, E.K. 2003. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75(3), 661-668. doi: 10.1016/s0091-3057(03)00125-4.
- Scheerer, J.R., Lawrence, J.F., Wang, G.C., Evans, D.A. 2007. Asymmetric synthesis of salvinorin A, a potent κ-opioid receptor agonist. *J. Amer. Chem. Soc.* 129, 8968-8969.
- Scholey, A.B., Tildesley, N.T., Ballard, C.G., Wesnes, K.A., Tasker, A., Perry, E.K., Kennedy, D.O. 2008. An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. *Psychopharmacol.* 1918(1), 127-139. doi: 10.1007/s00213-008-1101-3.
- Shang, Q., Hao Xu, H., Li Huang, L. 2012. Tanshinone IIA: A promising natural cardioprotective agent. *Evid.-Based Complementary Altern. Med.* Vol. 2012, Article ID 716459. doi: 10.1155/2012/716459.
- Sharma, Y., Fagan, J., Schaefer, J. 2020. *In vitro* screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant potential in different extracts of Sage (*Salvia officinalis* L.) and Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *J. Biol. Act. Prod. Nat.* 10, 1, 59-69. doi: 10.1080/22311866.2020.1729239.
- Siebert, D.J. 1994. *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings. *J Ethnopharmacol.* 43(1), 53-56. doi: 10.1016/0378-8741(94)90116-3.

- Su, C.Y., Ming, Q.L., Rahman, K., Han, T., Qin, L.-P. 2015. *Salvia miltiorrhiza*: Traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology. *Chin. J. Med.* 13(3), 0163-0182.
- Tam, L.S., Chan, T.Y.K., Leung, W.K., Critchley, J.A.J.H. 1995. Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Aust. N. Z. J. Med.* 25, 258.
- Teksin, Z.S., Lee, I.J., Nemieboka, N.N., Othman, A.A., Upreti, V.V., Hassan, H.E., Syed, S.S., Prisinzano, T.E., Eddington, N.D. 2009. Evaluation of the transport, *in vitro* metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72(2), 471-477. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.01.002.
- Temel, H.E., Demirci, B., Demirci, F., Celep, F., Kahraman, A., Doğan, M. 2016. Chemical characterization and anticholinesterase effects of essential oils derived from *Salvia* species. *J. Essent. Oil Res.* 28(4), 322-331.
- Tildesley, N.T.J., Kennedy, D.O., Perry, E.K., Ballard, C.G., Savelev, S., Wesnes, K.A., Scholey, A.B. 2003. *Salvia lavandulaefolia* (Spanish sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Biochem. Pharmacol. Behav.* 75, 669-674. doi: 10.1016/s0091-3057(03)00122-9.
- Tosun, A., Tatlı, İ.İ. 2011. *Salvia officinalis* - Tıbbi adaçayı, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları - Tedavide Kullanılan Bitkiler*", 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Tosun, A., Tatlı-Çankaya, İ.İ. 2007. *Salvia officinalis* - Tıbbi Adaçayı, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları*", 1. Baskı, s. 255-258, MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, Ankara. (ISBN: 975-567-045-4).
- Wang, X., Lee, W.Y., Or, P.M., Yeung, J.H. 2009. Effects of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on rat CYP1A2 expression and metabolism of model CYP1A2 probe substrates. *Phytomed.* 16(8), 712-725. doi: 10.1016/j.phymed.2009.03.004.
- Wang, X., Yeung, J.H. 2012. Investigation of cytochrome P450 1A2 and 3A inhibitory properties of Danshen tincture. *Phytomed.* 19(3-4), 348-354. doi: 10.1016/j.phymed.2011.09.075.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-504/sage
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1043/salvia-divinorum
- Wilfried, D., Nina, C.D.G., Silvia, B. 2021. Effectiveness of Menosan® *Salvia officinalis* in the treatment of a wide spectrum of menopausal complaints. A double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Heliyon*, 2, e05910. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e05910.
- Wolowich, W.R., Perkins, A.M., Cienki, J.J. 2006. Analysis of the psychoactive terpenoid salvinorin A content in five *Salvia divinorum* herbal

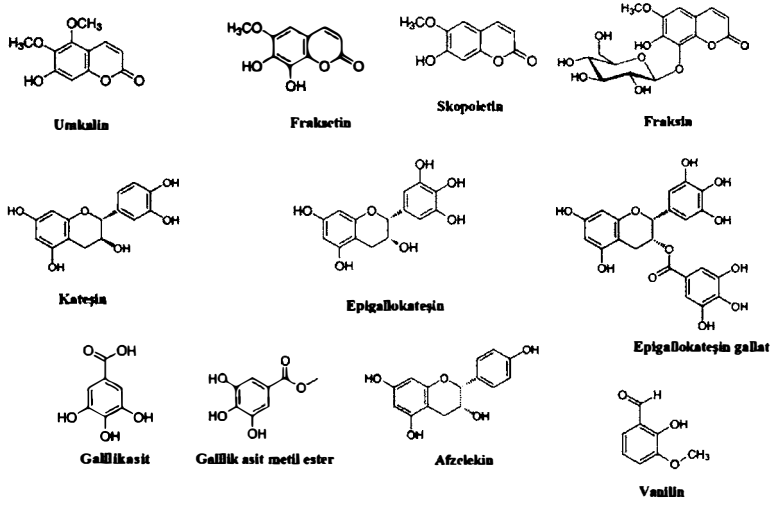
products, *Pharmacother.* 26, 1268-1272.

- Wu, W.W., Yeung, J.H. 2010. Inhibition of warfarin hydroxylation by major tanshinones of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) in the rat *in vitro* and *in vivo*. *Phytomed.* 17(3-4), 219-226. doi: 10.1016/j.phy med.2009.05.005.
- Wu, Y.B., Ni, Z.Y., Shi, Q.W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y.C., Cong, B. 2012. Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chem. Rev.* 112(11), 5967-6026.
- Yu, C.M., Chan, J.C., Sanderson, J.E. 1997. Chinese herbs and warfarin potentiation by 'danshen'. *J. Intern. Med.* 241(4), 337-339. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.134137000.x.
- Yu, X.Y., Lin, S.G., Zhou, Z.W., Chen, X., Liang, J., Liu, P.Q., Duan, W., Chowbay, B., Wen, J.Y., Li, C.G., Zhou, S.F. 2007. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone IIA, a major active ingredient in the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *Curr Drug Metab.*; 8(4), 325-340. doi: 10.2174/138920007780655450.
- Zhou, X., Chan, K., Yeung, J.H. 2012. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol. Drug Interact.* 27(1), 9-18. doi: 10.1515/dmdi-2011-0038.
- Zhou, S., Gao, Y., Jiang, W., Huang, M., Xu, A., Paxton, J.W. 2003. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab. Rev.* 35, 35-98.
- Zhou, S., Lim, L.Y., Chowbay, B. 2004. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 36, 57-104.

Afrika Sardunyası
Pelargonium sidoides DC.

Afrika sardunyası (*Pelargonium sidoides* DC.; African geranium), Geraniaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitki ağırlıklı olarak Afrika'nın güney bölgelerinde yetişir. Kökleri kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kolodziej, 2007).

Bitkinin köklerinde ağırlıklı olarak kumarinler (umkalin, fraksidin, izofraksidin, fraksetin, skopoletin, artelin, 7-asetoksi-5,6-dimetoksikumarin vd.), kumarin glukozitleri (fraksin, magnoliozit), kumarin sülfatlar (izofraksidin sülfat vd.), flavan-3-oller (kateşin, epigallokateşin, epigallokateşin gallat vd.), fenolik asitler ve türevleri (gallik asit, gallik asit metil ester, şikimik asit 3-*O*-gallat vd.) yer alır. Köklerde ayrıca flavonoitler (afzelekin, notofagin vd.), basit fenoller (vanilin), hidroksi asitler (malik asit), α-aminoasitler (arginin), vitaminler (vitamin B_3) ve nükleotitler (adenozin) gibi değişik sınıflardan bileşikler de bulunur (Kolodziej, 2007; Panara *ve ark.*, 2021).



Şekil 1. Afrika sardunyası (*Pelargonium sidoides* DC.) bitkisinin köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Afrika sardunyası köklerinden hazırlanan ekstreleri taşıyan ilaç şekilleri yetişkinlerde ve çocuklarda soğuk algınlığı, akut ve kronik bronşit, yutak iltihabı (farenjit), sinüs iltihabı (sinüzit) ve bademcik iltihabı (tonsilit) gibi solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisine yardımcı olarak kullanılır (Brendler *ve* van Wyk, 2008; Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monographs, 2012; Ulbricht *ve ark.*, 2010). Kök ekstrelerinin bağışıklık sistemini desteklediği (Brendler *ve ark.*, 2021; Brendler *ve* van Wyk, 2008), antimikrobiyal (Brendler *ve ark.*, 2021; Brendler *ve* van Wyk, 2008; Hübsch *ve ark.*, 2014) ve sitotoksik (Ulbricht *ve ark.*, 2010) etkiler gösterdiği; ishal ve diğer bazı mide bağırsak sistemi rahatsızlıkları ile dizanteri gibi hastalıklarda da kullanıldığı (Brendler *ve* van Wyk, 2008; Street *ve* Prinsloo, 2013) ve HIV hastalığına karşı güçlü bir önleyici etki sergilediği (Helfer *ve ark.*, 2014) belirtilmektedir.

Bitkinin köklerinden hazırlanan standardize müstahzarlar başta Almanya olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde çeşitli isimler altında (örn. Umckaloabo®[3], EPs®7630) bitkisel ilaç olarak pazarlanmaktadır (Brendler *ve* van Wyk, 2008; Dou *ve ark.*, 2019).

Afrika sardunyası kökleri sıvı veya kuru ekstre halinde ve damla şeklinde dahilen kullanılır. (Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monographs, 2012).

Afrika sardunyası ilaç şekillerinin 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monographs, 2012).

Uygun dozlarda hazırlanan ve kullanılan Afrika sardunyası ürünleri güvenli olarak kabul edilir. Ancak bazı kişilerde bulantı, mide ağrısı, bağırsaklarda bakteri florasının bozulması ve endojen egzama gibi yan etkiler görülebilir. Bronşit hastası yetişkinlerde öğürme, yutma güçlüğü, şişkinlik, ağız ve mukozasında kuruluk, dilde kızarıklık, kulak çınlaması, görme zayıflığı, kan şekeri düşmesi ve dolaşım bozukluğuna neden olabilir. Bronşit hastası çocuklarda ishal veya kusma, deri döküntüsü, ateş ve kaygı gözlenebilir. Sinüzit hastalarında mide ekşimesi, mide ağrısı, kusma, uyku sorunları görülebilir; lekeli deri döküntüsü ile beraber alerjik hassasiyet gelişebilir. Nadiren karaciğer toksisitesi ve karaciğer iltihaplanması (hepatit) görüldüğü de kayıtlıdır (Brendler *ve* van Wyk, 2008; Demirezer *ve ark.*, 2022; Douros *ve ark.*, 2016; EMA Monographs, 2012; Hübsch *ve ark.*, 2014; Ulbricht *ve ark.*, 2010).

[3] Umckaloabo ismi, Afrika'da Zulu kabilesince bitkinin etkilerine dayanılarak 'umkhuhlane' (ateş ve öksürüklü hastalık) ve 'uhlabo' (akciğer iltihabı kaynaklı göğüs ağrısı) sözcüklerinden türetilmiş bir isimdir (Ulbricht *ve ark.*, 2010).

Karaciğer hastalığı olan kişilerin, kan sulandırıcı ilaç (antikoagülan, antiplatelet) kullanan kişiler ile astım ve kalp hastalarının Afrika sardunyası müstahzarlarını kullanması uygun olmayabilir (Ulbricht *ve ark.*, 2010).

Afrika sardunyası bitkisinin köklerinin gösterdiği biyolojik etkilerin mekanizması bazı *in vitro* çalışmalarda incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre *Pelargonium sidoides* köklerindeki gallik asit ve diğer fenollerin tümör nekroz faktör (TNF) salımının uyarılması yoluyla bağışıklık sistemini destekleyecek etkilere sahip olabileceği; interferon aktivitesini uyararak ve doğal öldürücü hücre aktivitesini artırarak, bağışıklık sistemini desteklediği; gallik asit ve türevleri tarafından *nitrik oksit sentetaz* enziminin ve sitokin gen ekspresyonunun indüklenmesi ile bakteriyel patojenlere karşı koruyucu bir bağışıklık etkisinin oluşabileceği değerlendirilmektedir. Yine *in vitro* çalışmalara dayanarak kök ekstrelerinin solunum sistemi üzerindeki etkilerini de hücresel mukosiliyer klirensini konsantrasyona bağlı olarak, artırmak suretiyle gösterdiği belirtilmektedir (Brendler *ve* van Wyk, 2008; Ulbricht *ve ark.*, 2010).

Afrika sardunyası bitkisinin köklerini taşıyan müstahzarların ağızdan alındıktan sonra vücuttaki farmakokinetik parametrelerine ait herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. Köklerden hazırlanan müstahzarların ilaçlarla etkileşimleri konusunda literatürde kayıtlı verilerin daha çok köklerin taşıdığı madde gruplarına dayalı olarak yapılan yorumlar şeklinde düzenlendiği görülmektedir.

Antibiyotikler: *In vitro* çalışmalarda standardize kök ekstrelerinin (Umckaloabo; EPs®7630) gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerinde geniş spektrumlu antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir. Standardize kök ekstresinin (EPs®7630) 28 sağlıklı gönüllüye penisilin V ile birlikte verildiği plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada herhangi bir ilaç etkileşimi ve yan etki gözlenmemiştir (Ulbricht *ve ark.*, 2010).

Pıhtılaşmayı engelleyen/Pıhtı çözen ilaçlar (Antikoagülanlar/antiplateletler): Afrika sardunyası köklerinde bulunan ana bileşenler arasında kumarinler önemli bir yer tutar. Kumarinler doğal antikoagülan bileşikler olduğu için kuramsal olarak, Umckaloabo'nun antikoagülanlar veya antiplateletler ile eşzamanlı kullanımının kanama riskini artırabileceği belirtilmektedir (Ulbricht *ve ark.*, 2010). Bununla birlikte sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* bir çalışmada, standardize kök ekstre-

si (EPs®7630) hayvanlara uygulandığında pıhtılaşma parametrelerinin değişmediği ve varfarin ile birlikte uygulanan kök ekstresinin varfarinin farmakokinetik değerlerini değiştirmediği görülmüştür (Koch *ve* Biber, 2007). Nitekim, Afrika sardunyası köklerinde bulunan doğal kumarinlerin aslında pıhtılaşmayı önleyici aktivite için gerekli yapıya sahip olmadıkları ve deneysel sonuçların da olası bir etkileşimin görülmeyeceği varsayımını desteklediği ve Afrika sardunyası ekstreleri ile varfarin'in eş zamanlı kullanımında, varfarin dozunun ayarlanmasına gerek olmadığı belirtilmektedir (Williamson *ve ark.*, 2009). Ancak, bu sonuçlara bakıldığında, Afrika sardunyasının kan sulandırıcı ilaçlarla birlikte kullanımının nasıl bir etkileşim yaratacağı kesin olarak değerlendirilememektedir.

Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar (İmmünsupresif ajanlar): Umckaloabo'nun bağışıklık sistemini uyarıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bilgiden hareketle bitkinin kök ekstresi müstahzarları ile bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların (immünosupresan ilaçlar) birlikte kullanımı sonucunda bu ilaçların etkilerinin değişebileceği ifade edilmiştir (Ulbricht *ve ark.*, 2010). Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha ayrıntılı *in vivo* (hayvan) deneylere ve kontrollü klinik çalışmalara gerek vardır.

Bağırsak yumuşatıcı ilaçlar (Laksatifler): İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalara göre, Umckaloabo bağırsakları yumuşatarak ishale neden olabilir. Bu nedenle kuramsal olarak, Umckaloabo ve laksatiflerin eşzamanlı kullanımında aditif etkileşmenin görülebileceği ve bağırsak yumuşatıcı etkinin daha da artabileceği düşünülmektedir (Ulbricht *ve ark.*, 2010).

Kalp-damar sistemi ilaçları: Çeşitli vaka raporlarında, Umckaloabo'nun kalp çarpıntısına (taşikardi) neden olabildiği belirtilmiştir. Bu nedenle Afrika sardunyası kök müstahzarlarının kardiyovasküler ilaçlar ile birlikte kullanılmaları durumunda, ilaçların etkilerinin değişebileceği öngörülmüştür (Ulbricht *ve ark.*, 2010).

Karaciğer hasarına (hepatotoksisite) neden olabilen ilaçlar: Umckaloabo, fazla miktarlarda tüketildiğinde karaciğer hasarına neden olabilen kumarin türevlerini taşıdığından, kuramsal olarak, hepatotoksisiteye yol açabilecek bir ilaç ile Umckaloabo'nun eşzamanlı kullanımının karaciğerde hasar oluşması riskini artırabileceği değerlendirilmektedir (Ulbricht *ve ark.*, 2010).

SONUÇ

Afrika sardunyası (*Pelargonium sidoides* DC.) bitkisinin kök ekstrelerinden hazırlanan ilaç şekilleri, yetişkinlerde ve çocuklarda çeşitli solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yararlıdır. Ayrıca bağışıklık sistemini destekleyici, antimikrobiyal ve sitotoksik etkiler de sergiledikleri; bazı yörelerde mide bağırsak sistemi rahatsızlıklarında, ishal ve dizanteri gibi rahatsızlıklarda ve HIV hastalığında kullanıldıkları da bilinmektedir. Standardize Afrika sardunyası ürünleri (örn. Umckaloabo®; EPs®7630) uygun dozlarda dahilen kullanıldıklarında güvenli kabul edilirler. Bazı kişilerde bulantı, boş midede ağrı, bağırsaklarda bakteri florasının bozulması ve endojen egzama gibi yan etkiler görülebilir. Nadiren karaciğer toksisitesi ve karaciğer iltihaplanması (hepatit) görüldüğü de kayıtlıdır. Konu üzerinde çok ayrıntılı klinik çalışmalar yapılmamış olmakla birlikte, karaciğer hastalığı olan kişilerin, kan sulandırıcı ilaç (antikoagülan, antiplatelet) kullananların, astım ve kalp hastalarının Afrika sardunyası müstahzarlarını kullanmasının uygun olmayabileceği belirtilmektedir. Afrika sardunyası kök ekstreleri, Avrupa ve Afrika kıtasındaki ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada uzun yıllardır kullanılmakta olup bitki ile ilaçlar arasında ciddi etkileşimler olduğu bildirilmemiştir. Diğer taraftan bu konuda yayınlanan çalışmalardaki sonuçlar ya *in vitro* deneylere ve *in vivo* hayvan çalışmalarına dayanmaktadır ya da köklerin taşıdığı bileşiklerin genel yapılarına bağlanan kuramsal çıkarımlar şeklinde sunulmuşlardır. Bu nedenle, Afrika sardunyası ile ilaçlar arasındaki etkileşimlerin değerlendirilmesinin çok kolay olmadığı ve konunun açıklanması için geniş katılımlı, kontrollü klinik çalışmalara gerek olduğu görülmektedir. Ancak yine de başta bağışıklık sistemi, kalp-damar sistemi olmak üzere ilaç kullanan hastaların, ilaçları ile birlikte eş zamanlı olarak Afrika sardunyası müstahzarlarının kullanımında dikkatli olmaları; sağlık uzmanlarının bu konuda hastaları uyarmaları ve izlemeleri yerinde olacaktır.

Kaynaklar

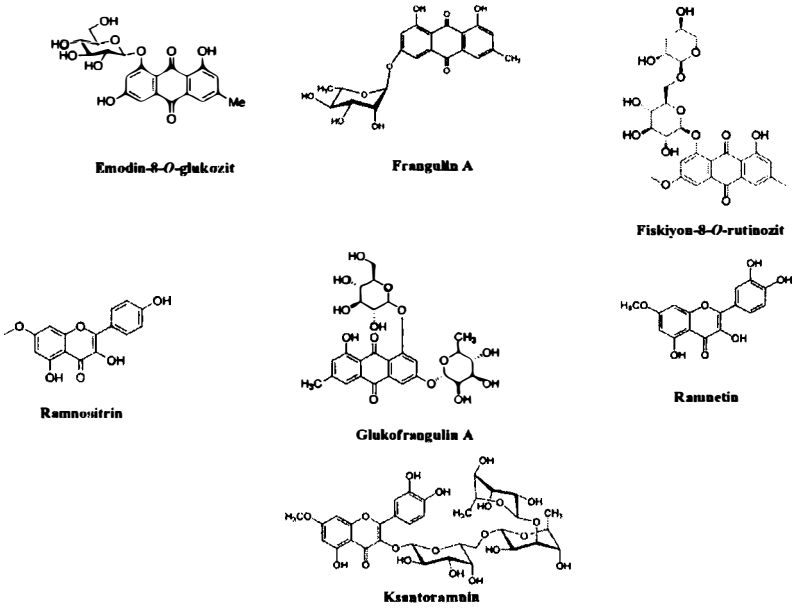
- Brendler, T., Al-Harrasi, A., Bauer, R., Gafner, S., Hardy, M.L., Heinrich, M., Hosseinzadeh, H., Izzo, A.A., Michaelis, M., Nassiri-Asi, M., Panossian, A., Wassler, S.P. 2021. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytother. Res.* 35, 3013-3031.

- Brendler, T., van Wyk, B.-E. 2008. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J. Ethnopharmacol.* 119 (3), 420-433.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Dou, J., Beitz, J., Temple, R. 2019. Develpoment of plant-derived mixtures as botanical drugs: Clinical considerations, in: Sasisekharan, R, Lee, S.L., Rosenberg, A., Walker, L.A. (Eds.) *The Science and Regulations of Naturally Derived Complex Drugs*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, Vol. 32, Springer, Cham, Switzerland (ISBN: 978-303-011-7504).
- Douros, A., Bronder, E., Andersohn, F., Klimpel, A., Kreutz, R., Garbe, E., Bolbrinker, J. 2016. Herb-induced liver injury in the Berlin case-control surveillance study. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 114-124.
- EMA Monographs. 2012. Community herbal monograph on *Pelargonium sidoides* DC, herba (traditional use). EMA/HMPC/560961/2010.
- Helfer, M., Koppensteiner, H., Schneider, M., Rebensburg, S., Forcisi, S., Müller, C., Schmitt-Kopplin, P., Schindler, M., Brack-Wernwe, R. 2014. The root extract of the medicinal plant *Pelargonium sidoides* is a potent HIV-1 attachment inhibitor. *PLoS ONE* 9(1), e387487. doi: 10.1371/journal.pone.0087487.
- Hübsch, Z., Van Zyl, R.L., Cock, I.F., Van Vuuren, S.F. 2014. Interactive antimicrobial and toxicity profiles of conventional antimicrobials with Southern African medicinal plants. *S. Afr. J. Bot.* 93, 185-197.
- Kolodziej, H. 2007. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. *Phytomed.* 14, SVI 9-17.
- Koch, E., Biber, A. 2007. Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs® 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin *Phytomed.* 14, SVI 40-45.
- Panara, A., Aalizadeh, R., Thomaidis, N.S. 2021. Chemical characterisation of *Pelargonium sidoides* root based on LC-QToF-MS non-target screening strategies. *Phytochem. Anal.* 2012, 1-17.
- Street, R.A., Prinsloo, G. 2013. Commercially important medicinal plants of South Africa: A review. *J. Chem.* 2013, 205048. doi: 10.1155/2013/205048.
- Ulbricht, C., Abrams, T.R., Conquer, J., Costa, D., Serrano, J.M.G., Iovin, R., Isaac, R., Nguyen, Y., Rusie, E., Tran, D., Weissner, W., Windsor, R.C. 2010. An evidence-based systematic review of Umckaloabo (*Pelargonium sidoides*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Diet Suppl.* 7(3), 283-302.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).

Akdiken
Rhamnus cathartica L.

Akdiken (*Rhamnus cathartica* L. European buckthorn), Rhamnaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir (bizimbitkiler.org). Bitki Kuzey Amerika'nın doğu bölgeleri, Güney Amerika, Avrupa (kuzeyde orta Britanya Adaları'ndan güneyde Fas'a ve doğuda Kırgızistan'a kadar uzanan bölge), Kuzeybatı Afrika ve Batı Asya'da yetişen küçük dikenli bir ağaçtır. Türkiye'de Kuzey Anadolu bölgesinin dağlık kesimlerinde yetişmektedir. Tür için tercih edilen isim *Rhamnus cathartica* olmasına rağmen, yaygın olarak *R. catharticus* olarak bildirilmektedir. Her iki isim de Carolus Linneaus'a atfedilir. 'Rhamnus', Yunanca 'diken' anlamına gelir ve çoğu dalın ucundaki küçük dikenler bu türü ayırt etmeye yardımcı olur. Özel adı olan 'kathartika', Orta Çağ'dan beri güçlü bir müshil olması yanında sarılık, gut ve artrit gibi rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılan bitkinin tıbbi niteliklerini ifade eder (cabidigitallibrary.org). Bitkinin meyveleri Türkiye'de 'Acı çehre tohumu' adı altında satılmaktadır.

R. cathartica meyvelerinde antrakinonlar (emodin-8-*O*-glukozit, frangulin A, frangulin C, fiskiyon-8-*O*-rutinozit, glukofrangulin A ve glukofrangulin A-diasetat izomerleri), flavonoitler (ramnetin, ramnositrin, ksantoramnin) yer alır (Demirezer, 1991; Steinegger *ve* Haensel, 1992) (Şekil 1).



Şekil 1. Akdiken (*Rhamnus cathartica* L.) bitkisinin meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Cehri adıyla da bilinen bitkinin meyveleri Türkiye'de zayıflatıcı olarak satılmaktadır. Bilimsel olmayan internet sitelerinde bitkinin meyvelerinin idrar söktürücü, kolesterol düşürücü, ödem sökücü, iştah kapatıcı ve cilt sıkılaştırıcı etki gösterdiği ayrıca prostatta yararlı olduğu da belirtilmektedir. Ancak meyvelerin bu etkilerini bilimsel olarak destekleyen klinik bulgular bulunmamaktadır.

Kurutulmuş meyveler müshil etkisinden yararlanmak için olduğu gibi yenir veya çay (infüzyon) şeklinde tüketilir (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Müshil etkisinin yanı sıra meyveler hafif zehirlidir. Gerek meyveler ve gerekse bitkinin kabukları cildi tahriş edebilir. Meyveler ve kabuk geleneksel olarak, sarı boya hazırlamak için kullanılmıştır (woodlandtrust.org.).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Akdiken meyvelerinin tüketilmesinden sonra taşıdığı bileşiklerin farmakokinetik parametreleri (emilim, dağılım, metabolizasyon ve atılım) üzerinde yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak meyvelerin uzun süre kullanılması vücutta potasyum kaybına neden olabileceğinden kalp kası üzerinde olumsuz bazı etkiler yaratabilir ve kalp ritmini düzenleyen ilaçların etkilerini azaltabilir. Ayrıca kullanılan diğer ilaçların

emilimlerini de azaltabileceği belirtilmektedir (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Akdiken ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Akdiken (*Rhamnus cathartica* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM-MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Potasyum düşüklüğü	Kalp kasında zayıflama[*]	rxlist.com
Hidroklorotiyazit	Potasyum düşüklüğü	Kalp kasında zayıflama[*]	rxlist.com
Klorotiazid	Potasyum düşüklüğü	Kalp kasında zayıflama[*]	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Klortalidon	Potasyum düşüklüğü	Kalp kasında zayıflama[*]	rxlist.com
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	Akdikenin içerdiği lif nedeniyle ilacın emiliminde azalma	İlacın etkinliğinde azalma	Kuhn, 2002; Obodozie, 2012; rxlist.com; Valli *ve ark.*, 2002;
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar/ Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Müshil etki nedeniyle ishal	İlacın etkisinde artış ve kanama riski	Kuhn, 2002; Obodozie, 2012; rxlist.com; Valli *ve ark.*, 2002

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Akdiken (Cehri) veya piyasada satıldığı adıyla Acı çehre bitkisinin meyveleri müshil ve diüretik etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. İlaçlarla etkileşimine dair literatürde kayıtlı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu durum, meyveler ile ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim olmayacağı anlamına da gelmemelidir. Meyvelerin tüketimi sırasında diüretik ve laksatif etkiye bağlı olarak vücutta su kaybı (dehidratasyon) ve potasyum düşüklüğü riskinin olduğu; dolayısı ile kalp kaslarında zayıflama oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ilaç kullanan kişilerin eş zamanlı olarak akdiken meyvelerinin tüketilmesi konusunda hekimlerine danışmaları uygun olacaktır.

Kaynaklar

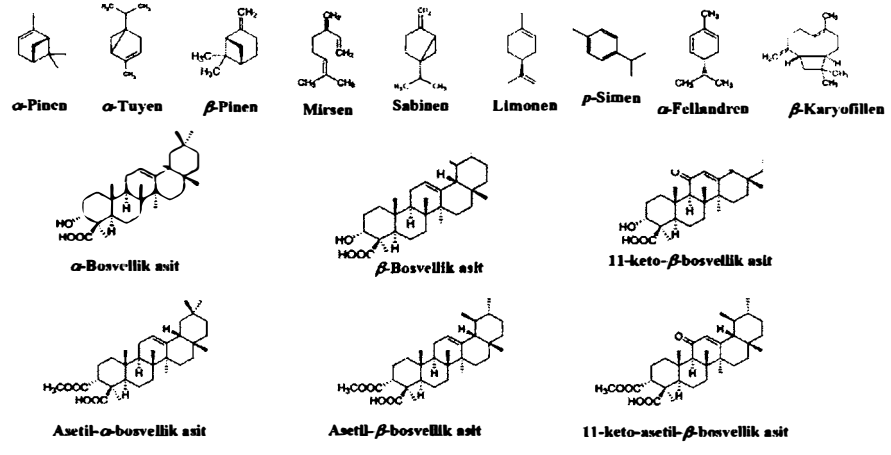
- bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/
- cabidigitallibrary.org.: doi: 10.1079/cabicompendium.46996
- Demirezer, L.Ö. 1991. Glukofrangulinanthrone A, B und deren Oxidationsformen und davon abgeleitetete Zuckerester aus Rhamnus-Arten. Dissertation, Universitaet Frankfurt/M.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Kuhn, M.A. 2002. Herbal remedies. Herb-drug interactions. *Crit. Care Nur.* 22(2), 22-32.
- Obodozie, O. O. 2012. Pharmacokinetics and drug Interactions of herbal medicines: A missing critical step in the phytomedicine/drug development process, in: *Readings In Advanced Pharmacokinetics–Theory, Methods And Applications* (Ed. Noreddin, A.) IntechOpen, (E-Book). (ISBN: 978-953-51-6973-4).
- rxlist.com/european_buckthorn/supplements.htm.
- Valli, G., Giardina, E.G. 2002. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39(7), 1083-1095.
- woodlandtrust.org.uk/trees-woods-and-wildlife/british-trees/a-z-of-british-trees/purging-buckthorn/.

Akgünlük

Boswellia serrata Roxb. *B. carteri* Birdw.

Akgünlük (*Boswellia serrata* Roxb. ve *B. carteri* Birdw.; Frankincense) türleri, Burseraceae familyasına kayıtlı bitkilerdir. Bitkiler Güney Asya, Afrika ve Arabistan yarımadasında yetişir. Bitkilerin gövdelerinin çizilmesiyle akan ve katılaştıktan sonra toplanan uçucu yağ ve zamk taşıyan reçine (oleogumrezin; Akgünlük reçinesi, Indian frankincense resin, olibanum indicum resin, Arabic frankincense resin) ile bu reçineden buhar distilasyonuyla elde edilen uçucu yağ (Akgünlük uçucu yağı, Frankincense essential oil, olibanum essential oil) tıbbi amaçlarla kullanılan droglardır (Demirezer *ve ark.*, 2019, 2021).

Reçinenin bileşiminde başlıca uçucu yağ (α-pinen, α-tuyen, β-pinen, mirsen, sabinen, limonene, *p*-simen, α-fellandren ve β-karyofillen), ursan-tipi pentasiklik triterpenoitler [α-,β-bosvellik asit (BA), α-,β-asetil bosvellik asit (ABA), 11-keto-bosvellik asit (KBA), 3-*O*-asetil-11-keto-β-bosvellik asit (AKBA)] ile şekerler bulunur (Şekil 1) (Frank *ve* Unger, 2006; van Vuuren *ve ark.*, 2010).



Şekil 1. Akgünlük (*Boswellia serrata* Roxb. *B. carteri* Birdw.) uçucu yağ ve reçinesinde bulunan bazı önemli bileşikler

Antik çağlardan beri bilinen Akgünlük reçinesi, manevi törenlerdeki ritüellerde yararlanılan bir drog olup Ayurveda tıbbında da eklem iltihabı, ishal, bronşit, astım, düzensiz âdet sancıları ve ağrıların giderilmesinde kullanılmıştır (Doğan *ve* Saraçoğlu, 2017a,b).

Türkiye'de yetişmeyen her iki *Boswellia* türünden elde edilen reçine ve uçucu yağ, ülkemizde de yaygın kullanılan ve çeşitli formülasyonların bileşiminde bulunan ürünlerdir. Reçine dahilen osteoartrit, romatoit artrit, bursit, iltihaplı bağırsak hastalıkları, astım ve ağrılı âdet döneminde (Ammon, 2006; Demirezer *ve ark.*, 2019, 2021; Doğan *ve* Saraçoğlu, 2017a,b; Gupta *ve ark.*, 2001); ayrıca *B. carteri* reçinesi ile her iki türün reçinesinden elde edilen uçucu yağlar haricen aromaterapide antimikrobiyal amaçla ve yara iyi edici olarak cilt hastalıklarında; masaj şeklinde kas ve eklem ağrılarında; gargara olarak hidrosolleri ağız ve diş eti iltihaplarında; stres ve huzursuzluğu azaltmak üzere banyo suyuna damlatılmak suretiyle kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022a-e; Demirezer *ve ark.*, 2023; van Vuuren *ve ark.*, 2010).

Akgünlük reçinesinden hazırlanan ve % 60 bosvellik asit içeren standardize ekstre osteoartrit ve romatoit artritte, bronşiyal astımda, iltihaplı bağırsak hastalıklarından kolit ve Crohn hastalığında kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2021 WHO Monographs, 2009). Ekstrenin yüksek dozlarında ve 6 ay gibi uzun süre kullanımı sonucunda gastrointestinal şikayetler (bulantı, hazımsızlık, karın ağrısı), ciltte kızarıklık ve alerji gibi belirtiler görülmüştür. Ekstrede bulunan bosvellik asitlerden özellikle 3-*O*-asetil-11-keto-β-bosvellik asitin (AKBA) antimikrobiyal, antidiyabetik ve antienflamatuvar etkiler gösterdiği, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yanında az sayıdaki hasta grupları ile gerçekleştirilen bir kaçklinik araştırma ile belirlenmiş olmakla birlikte elde edilen veriler tıbbi bulguların kanıtlanması ve ekstreden hazırlanan formülasyonların kaliteli ve güvenli kullanımları için yeterli değildir (Abdel-Tawab *ve ark.*, 2011; Doğan *ve* Saraçoğlu, 2017b).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Akgünlük reçinesinde bulunan bosvellik asit türevleri, ilaçların karaciğerdeki metabolizasyonlarında önemli olan sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6) inhibe ederek bu izoenzimlerin substratları olan ilaçların etki ve yan etkilerini artırmaktadır (drugs.com.; Frank *ve* Unger, 2006; rxlist.com.; medscape.com). Özellikle 11-keto-bosvellik (KBA) ve 3-*O*-asetil-11-keto-β-bosvellik (AKBA)

asitin CYPC8, CYPC9 ve CYP3A4 izoenzimlerini kuvvetle inhibe ettikleri belirlenmiştir (Frank *ve* Unger, 2006). Belirtilen izoenzimlerle metabolize olan nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (Frank *ve* Unger, 2006) ve varfarin (Milić *ve ark.*,2014) ile birlikte verilen Akgünlük (*B. serrata*) reçine ekstrelerini içeren bitkisel ürünler arasında muhtemel etkileşimlerin olabileceği gözardı edilmemelidir.

Bosvellik asit türevlerinin ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoproteini (P-gp) inhibe etmek suretiyle, bu proteinin substratı olan bazı ilaçların metabolizasyonunu etkileyebileceği değerlendirilmektedir (drugs. com.; Weber *ve ark.*, 2006).

Boswellia serrata reçinesinden hazırlanan ekstrelerin eklemler ve astım üzerindeki etkileri, reçinede bulunan bosvellik asitlerin *5-lipoksigenaz* enzimini inhibe etmek suretiyle lökotrien oluşumunu önleyerek antienflamatuvar etki göstermelerine atfedilmektedir (Siemoneit *ve ark.*, 2009). Bu bileşikleri veya reçine ekstrelerini içeren formülasyonlar, lökotrien inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanıldıkları zaman ilaçların etkilerini artırabilmektedir (Basch *ve ark.*, 2004). Osteoartritli 30 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, hastalara günde 3 defa 333 mg *B. serrata* ekstresi içeren kapsüller 8 hafta süreyle verilmiştir. Hastaların dizlerindeki ağrı ve şişmelerde plaseboya göre belirgin bir iyileşme görülmüştür (Kimmatkar *ve ark.*, 2003). Bir diğer klinik araştırma yaşları 35-75 arasındaki 48 osteoartritli hasta üzerinde planlanmıştır. Hastalara 109,33 mg *B. serrata* ekstresini içeren tabletler (her bir tablette toplam 8,73 mg bosvellik asitler bulunmaktadır) günde 2 defa ve 120 gün süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda hastaların şikayetlerinde plaseboya göre belirgin bir iyileşme belirlenmiş ve uzun süre kullanılması sonucunda dahi hastalarda istenmeyen bir etki oluşmamıştır (Majeed *ve ark.*,2019). *B. serrata* reçine ekstresinin bronşiyal astımdaki etkisini belirlemek üzere 18-75 yaş aralığında 40 bronşiyal astım hastasına 300 mg ekstre içeren tabletler 6 hafta süreyle günde 2 kez verilmiştir. Bu süre sonunda hastaların %70'inde astım ile ilgili fiziksel belirtilerin giderildiği belirlenmiştir (Gupta *ve ark.*, 1998).

Tip-2 diyabet hastası 60 bireye 6 hafta süreyle günde 3 kez 300 mg *B. serrata* ekstresi içeren bitkisel ürün verilmiştir. Glibenklamid, metformin ve akarboz kullanan, yaş aralıkları 30-48 olan hastaların kanlarında yapılan ölçümlerde HDL kolesterol değerinin arttığı; buna karşılık LDL, fruktozamin, SGPT ve SGOT değerlerinde belirgin düşmelerin

olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar *B. serrata* preparatlarının antidiyabetik, hipolipidemik ve hepatoprotektif etkilerinin bulunduğunu göstermiştir (Ahangarpour *ve ark.*, 2014). *B. serrata*'nın etkili bileşiklerinden 11-keto-β-bosvellik asit (KBA)'in streptozotosin ile diyabet oluşturulan kobaylara 5 gün süre ile verildiğinde; plazma glukoz düzeyini düşürdüğü; sitokinlerden TNF-*a* ve IL-1β- düzeylerini artırdığı tespit edilmiştir (Shehata *ve ark.*, 2015). Kanda kolesterol ve lipit düzeylerini düşürücü ilaçlar ile birlikte kullanılan Akgünlük formülasyonları da lipit düşürücü etkiyi artırabilmektedir (Basch, 2004).

Ekstrelerin eklemlerde glukozaminoglikan yıkılımını azaltarak şişlik ve ağrının giderilmesini sağladıkları ancak bu amaçla kullanılan nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte kullanılmaları durumunda bu ilaçların etkilerinde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Aynı neden ile eklem iltihaplarında kullanılan glikozamin sülfat ve kondroitin sülfatın etkilerini de artırarak sinerjizm gösterirler (Bash *ve ark.*, 2004). Ancak teorik olarak açıklanan etkileşimlerin iyi klinik uygulamaları kapsamında planlanan klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

Boswellia türlerinin reçinelerinden hazırlanan ekstreleri içeren bitkisel ürünlerin bazı ilaçlarla birlikte kullanılmaları sonucunda oluşabilecek muhtemel etkileşimler ve etkileşimlerin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Akgünlük (*Boswellia serrata* Roxb.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Tramadol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide artma	rxlist.com.

Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Azatiyoprin	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Basiliksimab	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Daklizumab	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Mikofenolik asit	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Muromonab-CD3	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Siklosporin	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Sirolimus	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Takrolimus	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar (Antiemetikler)			
Ondansetron	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibisyonları)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Fluvoksamin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
İmipramin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2, CYP2D6 inhibisyonları)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com

Paroksetin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Sertralin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Sitalopram	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve CYP2C19 inhibisyonları)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Venlafaksin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler/Glukokortikoitler)			
Metilprednizolon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Sodyum tutulması, kas zayıflığı	rxlist.com
Hormonal Tedavi İlaçları (Antiöstrojenler)			
Tamoksifen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Metroprolol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Halsizlik, kalbin yavaş atması (bradikardi)	rxlist.com
Propranolol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			

İrbesartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Felodipin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon) riski	rxlist.com
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	rxlist.com
Piroksikam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etkisinde artma, kanama riski	rxlist.com
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Meksiletin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	İlacın etkisinde ve yan etkilerinde artma	rxlist.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Diazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			

Fluvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etkisinde ve yan etkilerinde artma	rxlist.com
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Lansoprazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 ve CYP3A4 inhibisyonları)	İlacın etkisinde ve yan etkilerinde artma	rxlist.com
Omeprazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C19 inhibisyonu)	İlacın etkisinde ve yan etkilerinde artma	rxlist.com
Migren İlaçları (Selektif Serotonin (5HT1) Agonistleri)			
Zolmitriptan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Öksürük İlaçları			
Kodein	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar)/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP2C19 inhibisyonları) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	INR'de[3] artma, kanama riski	Milić *ve ark.*, 2014; rxlist.com
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Haloperidol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP21A2 ve CYP2D6 inhibisyonları)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com

Klozapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Olanzapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Risperidon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artma	rxlist.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP2C19 inhibisyonları)	İstemsiz kasılmada (konvülziyon) artma	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 inhibisyonları)	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	Ahangarpour *ve ark.*, 2014
Glipizid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	rxlist.com
Metformin	Glukoneojenez inhibisyonu	Kan şekerinde aşırı düşme (hipoglisemi)	Ahangarpour *ve ark.*, 2014

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

SONUÇ

Akgünlük preparatları antik çağlardan günümüze kadar osteoartrit,

bronşiyal astım, iltihaplı bağırsak hastalıkları ile ağız, diş eti ve cilt hastalıklarında kullanılmaktadır. *Boswellia* türlerinin drog olarak kullanılan reçinelerinde bulunan lipofilik bosvellik asitler immün cevabı artırarak enflamasyonu önler. Bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması ile ortaya çıkan otoimmün hastalıklarda (Lupus, MS, romatoid artrit vd.) belirtileri artıracağından kullanılmaması gerekir. Kobay, sıçan ve maymunlarda yapılan akut, subakut ve kronik toksisite çalışmalarında günde 2 g/kg dozda uygulanan bosvellik asitlerin herhangi bir toksisite göstermediği (Singh *ve ark.*, 1996) belirtilmişse de yüksek dozlarda mide ağrısı, bulantı, diyare (ishal) ve alerjik tepkimelere neden olduğundan standardize reçine ekstrelerinin 6 aydan daha uzun süre kullanılmaması gerekir (webmd.com.). Akgünlük reçinesinin ilaçların metabolizasyonunda rolü olan sitokrom P450 izoenzimleri (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) ve P-gp gibi ilaç taşıyıcı proteinler üzerindeki inhibe edici özellikleri nedeniyle bu izoenzimlerin substratları olan ilaçlarla etkileşebileceği unutulmamalıdır. Akgünlük reçinesi ilaç etkileşimleri ile ilgili klinik araştırmaların yeterli olmaması ve reçineden hazırlanan ekstrelerde bulunan bosvellik asitlerin lipofilik özelliklerinin ilaçların absorpsiyonunu azaltabileceği de göz önünde bulundurulduğunda, reçine ürünlerinin ilaçlarla birlikte kullanılması uygun değildir (drugs.com; titck.gov.tr; rxlist.com). Ürünler hamilelik, emzirme döneminde ve 12 yaşın altındaki çocuklarda da kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019, 2021; WHO Monographs, 2009).

Kaynaklar

- Abdel-Tawab, M., Werz, O., Schubert-Zsilavecz, M. 2011. *Boswellia serrata*: An overall assessment of *in vitro*, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin. Pharmacokinet.* 50(6), 349-369.
- Ahangarpour, A., Heidari, H., Fatemeh, R.A., Pakmehr, M., Shahbazian, H., Ahmadi, I., Mombeini, Z., Mehrangiz, B.H. 2014. Effect of *Boswellia serrata* supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type2 diabetic patients. *J. Diabetes Metab. Disord.* 13(1), 29. doi: 10.1186/2251-6581-13-29.
- Ammon, H.P. 200. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med.* 72(12), 1100-1116. doi: 10.1055/s-2006-947227.
- Basch, E., Boon, H., Davies-Heerema, T., Foppo, I., Hashmi, S., Hasskarl, J., Sollars, D., Ulbricht, C. 2004. *Boswellia*: An evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Herb. Pharmacother.* 4, 63-84.

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022a. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7479-78-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022b. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7479-95-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022c. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-00-5).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022d. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-07-4).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022e. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-12-8).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2023. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-14-2).
- Doğan, Z., Saraçoğlu, İ. 2017a. *Boswellia carteri,* in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri*", Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Doğan, Z., Saraçoğlu, İ. 2017b. *Boswellia serrata,* in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri*", Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- drugs.com/npp/frankincense-indian.html
- Frank, A., Unger, M. 2006. Analysis of frankincense from various *Boswellia* species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction. *J. Chromatogr. A.* 1112(1-2), 255-262.
- Gupta, I., Gupta, V., Parihar, A., Gupta, S., Lüdtke, R., Safayhi, H., Ammon, H.P. 1998. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur. J. Med. Res.* 3(11), 511-514.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Gupta S, Lüdtke R, Safayhi H, Ammon

HP. 2001. Effects of gum resin of Boswellia serrata in patients with chronic colitis. *Planta Med.* 67(5), 391-395. doi: 10.1055/s-2001-15802.

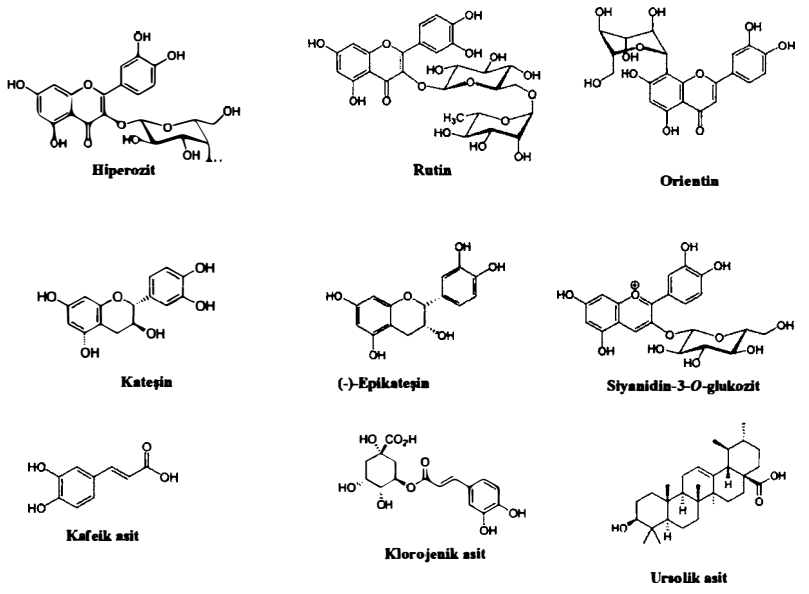
- Kimmatkar, N., Thawani, V., Hingorani, L., Khiyani, R. 2003. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee–A randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomed.* 10(1), 3-7. doi: 10.1078/094471103321648593.
- Majeed, M., Majeed, S., Narayanan, N.K., Nagabhushanam, K. 2019. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother. Res.* 33(5), 1457-1468. doi: 10.1002/ptr.6338.
- Milić, N., Milosević, N., Golocorbin Kon, S., Bozić, T., Abenavoli, L., Borrelli, F. 2014. Warfarin interactions with medicinal herbs. *Nat. Prod. Commun.* 9(8), 1211-1216.
- medscape.com/drug/indian-frankincense-boswellia-344527.
- rxlist.com/consumer_boswellia_indian_frankincense/drugs-condition.
- Shehata, A.M., Quintanilla-Fend, L., Bettio, S., Jauch, J., Scior, T., Scherbaum, W.A., Ammon, H.P. 2015. 11-Keto-β-boswellic acids prevent development of autoimmune reactions, insulitis and reduce hyperglycemia during induction of multiple low-dose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice. *Horm. Metab. Res.* 47(6), 463-469. doi: 10.1055/s-0035-1547293.
- Siemoneit, U., Pergola, C., Jazzar, B., Northoff, H., Skarke, C., Jauch, J., Werz, O. 2009. On the interference of boswellic acids with 5-lipoxygenase: mechanistic studies *in vitro* and pharmacological relevance. *Eur. J. Pharmacol.* 606(1-3), 246-254. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.01.044.
- Singh, G.B., Bani, S., Singh, S. 1996. Toxicity and safety evaluation of boswellic acids. *Phytomed.* 3(1), 87-90. doi: 10.1016/S0944-7113(96)80018-3.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/*Boswellia serrata* Roxb._ec4089f2-90c9-43c8-a865-24d84d05e217.pdf
- van Vuuren, S.F., Kamatou, G.P.P., Viljoen, A.M. 2010. Volatile composition and antimicrobial activity of twenty commercial frankincense essential oil samples. *S. Afr. J. Bot.* 76(4), 686-691. doi: 10.1016/j.sajb.2010.06.001.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-63/*Boswellia serrata*
- Weber, C.C., Reising, K., Müller, W.E., Schubert-Zsilavecz, M., Abdel-Tawab, M. 2006. Modulation of Pgp function by boswellic acids. *Planta Med.* 72(6), 507-513.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* Gummi Boswellii. 2009. Vol. 4, World Health Organization Geneva, Switzerland. (ISBN: 978-92-4-154705-5).

Alıç

Crataegus laevigata (Poir.) DC., *Crataegus monogyna* Jacq.

Alıç türleri (*Crataegus laevigata* (Poir.) DC., *C. monogyna* Jacq.; Hawthorn), Rosaceae familyasına kayıtlı bitkilerdir. Kuzey Amerika'nın doğu bölgeleri, Güney Amerika, Doğu Asya ve Avrupa'da doğal olarak yetişirler. Türkiye'de *Crataegus monogyna*'nın iki varyetesi bulunmaktadır. Bitkiler Anadolu'da daha çok alıç adıyla bilinir. Bazı yörelerde bahçe alıcı, beyazdiken, ekşi muşmula, kocakarı yemişi, yemişen veya yemişgen gibi isimlerle de tanınırlar. Her iki türün çiçekleriyle beraber toplanıp kurutulmuş yaprakları ve meyveleri ayrı ayrı drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017). Bu türlerin yanında başka türlerden de yararlanılmaktadır (Chang *ve ark.*, 2002).

Crataegus laevigata ve *C. monogyna* bitkilerinin yaprakları ve meyveleri benzer bileşikler taşır. Yapraklarda flavonoitler (hiperozit, rutin, kersetin-4'-*O*-β-glukopiranozit, kemferol-3-*O*-β-glukopiranozit, orientin, viteksin, viteksin-2"-*O*-ramnozit vd.), proantosiyanidinler (kateşin, epikateşin, prosiyanidin B_2 vd.), polimerik proantosiyanidinler ile antosiyaninler (siyanidin-3-*O*-glukozit vd.), fenolik asitler (klorojenik asit, kafeik asit), triterpenler (ursolik asit, krategolik asit, sikloartenol), steroller ve biyojen aminler bulunur. Meyvelerde de flavonoitler (kersetin, hiperozit, izokersitrin, rutin vd.), proantosiyanidinler (epikateşin, prosiyanidin B2 vd.), antosiyaninler (siyanidin-3-*O*-glukozit, pelargonidin-3-*O*-glukozit, peonidin-3-*O*-glukozit vd.), fenolik asitler (kafeik asit, klorojenik asit, sinapikasit), triterpenler (oleanolik asit) ve organik asitler (süksinik asit, askorbik asit, malik asit vd.) yer alır (Chang *ve ark.*, 2002; Hellenbrand *ve ark.*, 2015; Şöhretoğlu, 2017) (Şekil 1).



Şekil 1. Alıç türlerinin (*Crataegus laevigata* (Poir.) DC., *C. monogyna* Jacq.) çiçek, yaprak ve meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Flavonoitler ve proantosiyanidinler çiçek, yaprak ve meyvelerdeki ana bileşenler olarak kabul edilir. Alıç türlerinin çiçekleri ile birlikte toplanan yaprak ve meyveleri antioksidan etki gösterir (Jayalakshmi *ve* Niranjali Davaraj, 2004; Jayalakshmi *ve ark.*, 2006), kalpte dolaşımı [koronerve miyokardiyal dolaşım] artırır; geçici kalp rahatsızlıklarının (çarpıntılar, hafif endişe nedeniyle oluşan ekstra kalp atışları) hafifletilmesinde ve sınıf II konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılır. Ayrıca hafif düzeyde seyreden stres belirtilerinin hafifletilmesi ve uykuya dalmaya yardımcı olmak amacıyla da kullanılmaktadırlar. (Chang *ve ark.*, 2002; Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017). Alıç türlerinin yüksek tansiyon ve yüksek lipit düzeyi olan kişilerde de yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı klinik çalışmalarda alıç kullanımının kan basıncı üzerinde herhangi bir anlamlı etkisinin gözlenmediği de belirtilmiştir (Chang *ve ark.*, 2002; Liperoti *ve ark.*, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009).

Alıç türlerinin çiçekli yapraklarının tozu, çayı (infüzyon), taze yaprak ve çiçeklerinden sıkma yoluyla elde edilen suyu ve bu suyu taşıyan sıvı ilaç şekilleri ile kuru ekstre taşıyan katı veya sıvı ilaç şekilleri, sıvı ekstreleri ve tentür halinde hazırlanan müstahzarları yukarıda belirtilen tıbbi amaçlar için dahilen kullanılır. Meyveler de benzer amaçlarla toz halinde veya sıvı

ve katı ekstre şeklinde dahilen kullanılmaktadır. Alıç droglarının ve preparatların tıbbi etkilerinin görülebilmesi için 4-8 hafta kullanılması gerekir (Chang *ve ark.*, 2002; Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017).

Bitkiden hazırlanan drog ve ilaç şekilleri önerilen dozlarda kullanıldıklarında genel olarak iyi tolere edilirler. Ancak bazı vakalarda karın ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme, nefes darlığı, çarpıntı, tansiyon düşüklüğü, titreme, uykusuzluk, huzursuzluk, âdet düzensizlikleri, hipotiroidi (tiroid bezinin az çalışması), ciltte aşırı duyarlık reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir. Alıç müstahzarlarını kullanan kalp hastalarının kalp ritminin ve kan basıncının hekim tarafından izlenmesi yerinde olur. Kullanım sırasında belirtilerin 2 haftadan uzun sürmesi veya bacaklarda ödeme bağlı şişlik görülmesi durumunda ya da boyun, omuz, göğüs civarında veya kalp bölgesinde ağrı hissi ya da nefes darlığı gelişmesi durumunda kullanım kesilerek derhal bir hekime başvurulmalıdır. Alıç drogları ve müstahzarları kalp hastalığı olan 18 yaşın altındaki gençler ve çocuklar tarafından kullanılmamalıdır (Daniele *ve ark.*, 2006; Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017; Ulbricht *ve ark.*, 2008).

Alıç yaprak ve meyvelerinin gösterdiği antioksidan etkilerin, enflamatuvar sitokinlerin hücre içi ekspresyonunun engellenmesi ile ortaya çıktığı (Li *ve* Wang, 2011); yaprak ve meyvelerin *Na^+-K^+ adenozintrifosfataz* enzimini etkileyerek ve kalp kasında Ca^+ taşınmasını artırarak kalp kasının kasılma gücünü artırdıkları (pozitif inotropik etki) (Rodriguez *ve ark.*, 2008) belirlenmiştir. Alıç meyvelerinin, sınıf III antiaritmik ilaçların etkisine benzer bir mekanizma ile antiaritmik etki oluşturdukları (Müller *ve ark.*, 1999), koroner ve periferik damarlarda damar genişletici etki gösterdikleri (vazodilatör etki), endoteldeki nitrik oksit (NO) düzeylerini etkiledikleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe ettikleri (Brixius *ve ark.*, 2006) gösterilmiştir. Bu etkilerine ek olarak alıcın, damar yaralanması sonrası düz kas hücre göçü ile hücre proliferasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği (Fürst *ve ark.*, 2010; Leite *ve ark.*, 2016; Shatoor *ve ark.*, 2012) ve karaciğerde kolesterol sentezi ile bağırsakta lipitlerin emilimini engellediği de gösterilmiştir (Wang *ve ark.*, 2011; Zhang *ve ark.*, 2002).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Tankanow *ve ark.* tarafından 8 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan ve prosiyanidinler üzerinden standardize edilmiş bir alıç ekstresinin (yaprak ve çiçek ekstresi) kullanıldığı çalışmada, ekstrenin 21 gün ve 2x450

mg/gün dozda uygulanması sonrasında digoksinin farmakokinetik parametrelerinde (PR aralığı, kan basıncı, kalp atım hızı) herhangi bir değişim olmadığı görülmüştür (Tankanow *ve ark.*, 2003). Bu bulgudan hareketle, bazı araştırmacılar alıç ekstrelerini taşıyan müstahzarların P-gp üzerinde bir etkisinin olmayacağı ve P-gp substratı olan ilaçlar ile birlikte alınmalarının bir etkileşim yaratmayacağı görüşünü benimsemişlerdir. Ancak Tankanow *ve ark.* tarafından uygulanan çalışma protokolü ile alıç ekstresinin digoksinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi konusunda sağlıklı bir yorum yapılmasının mümkün olamadığı da belirtilmektedir (Zhou *ve ark.*, 2004). Alıç müstahzarlarının gerek ilaç metabolize edici enzimler ve gerekse ilaç taşıyıcı proteinler ile ilgili etkilerini açıklayabilmek için geniş kapsamlı klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Alıç türleri ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Alıç türleri (*Crataegus laevigata, C. monogyna*) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Demir ilaçları (İlaç adı belirtilmemiş)	Demir emiliminde inhibisyon (Tanenlerin demir bağlamasına dayalı öngörü)	Tedavi düzeyinde azalma görülebilir	Miller, 1998
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Antidepresan ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde artış (Potansiyel etkileşime dayalı öngörü)	Boullata, 2005
Opipramol	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Hidrosefali[4], beyin hasarı ve meningomiyelosel[5]	Daniele *ve ark.*, 2006
Genel Anestezik İlaçlar			

Anestezik ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Belirtilmemiş	Uzayan sedasyon ve anesteziden uyanmada gecikme	Spiteri Staines, 2011
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Beta Bloke Edici Ajanlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucuna dayanan öngörü) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deney sonucuna dayanan öngörü)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Antiaritmik ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde değişme (Potansiyel etkileşim)	Boullata, 2005
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Muhtemel P-gp indüksiyonu; ilacın kan düzeyindeki %22 oranındaki düşüş klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Tankanow *ve ark.*, 2003
	Belirtilmemiş	İlacın etkisi artabilir (Doz azaltılması gerekebilir)	Daniele *ve ark.*, 2006

	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucu) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deneyler sonucu)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012
	Belirtilmemiş	Kalp atım hızında azalma sonucu kan birikmesine bağlı kalp yetmezliği	Hussain, 2011
	Belirtilmemiş	Digoksin tosisitesinde artış riski	Ahmadpour *ve* Ahmadpour, 2021; Miller, 1998
	Antagonistik etkileşim (Alıç bileşenleri ve digoksin muhtemelen *Na-K adenozin trifosfataz* enziminin aynı bölgesine bağlanmak üzere yarışırlar) (*In vitro* çalışma)	Digoksin testlerinde yanlış sonuç	Dasgupta *ve ark.*, 2010
Digitoksin	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucu) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deneyler sonucu)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Kalp Hastalığında Kullanılan Vazodilatörler (Damar Genişletici İlaçlar)			

Vazodilatörler (İlaç adı belirtilmemiş)	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucu) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deneyler sonucu)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antikoagülanlar/Antiplateletler)			
Antikoagülan ve antiplatelet ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucu) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deneyler sonucu)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik ilaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Tromboksan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* çalışma)	Kanama riski	Leite *ve ark.*, 2016
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Proteaz inhibitörleri (İlaç adı belirtilmemiş)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Alıç bitkisinin P-gp inhibisyonu yapmamasına dayanan öngörü)	-	van den Bout-van den Beukel *ve ark.*, 2008
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Tip-2 diyabet hastalarında yapılan çalışma)	-	Walker *ve ark.*, 2006
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			

Gliklazid	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Tip-2 diyabet hastalarında yapılan çalışma)	-	Walker *ve ark.*, 2006
Metformin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Tip-2 diyabet hastalarında yapılan çalışma)	-	Walker *ve ark.*, 2006
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Tansiyon ilaçları (İlaç adı belirtilmemiş)	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucu) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deneyler sonucu)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Benzodiazepinler (İlaç adı belirtilmemiş)	Belirtilmemiş	Aşırı yatıştırıcı etki İlaç etkisinde azalma	Spiteri Staines, 2011
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Erektil Disfonksiyon-İktidarsızlık İlaçları)			
Fosfodiesteraz inhibitörleri (İlaç adı belirtilmemiş)	Sinerjistik etkileşim (Hayvan deneyleri sonucu) Tromboxan A2 sentezinin inhibisyonu (*In vitro* deneyler sonucu)	Kanama riskinde artış (Düşük olasılık)	Posadzki *ve ark.*, 2012

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve alıç ile arasında bir etkileşm görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *Hidrosefali: Beyinde ve beyin çevresinde aşırı sıvı birikmesi*

[5] *Meningomyelosel: Omuriliğin dışa doğru kese yapması*

SONUÇ

Alıç *(Crataegus)* türleri, kalp ve damar sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle uzun yıllardan beri bitkisel drog olarak veya ilaç formları şeklinde kullanılır. Yapraklarının ve meyvelerinin özellikle kardiyotonik, antiaritmik, hipolipidemik (kolesterol ve trigliserit düşürücü) ve antioksidan (serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltıcı) etkileri vardır. Bu etkiler, genel olarak bitkilerin taşıdığı flavonoitler ile proantosiyanidinlere atfedilir. Klinik çalışmalar, alıç preparatlarının I. ve II. evre angina pectoris (kalp kasındaki spazm nedeniyle göğüste ağrı, sıkışma ve baskı hissi), konjestif kalp yetmezliği (sıvı birikimi ve ödem ile karakterize kalp yetmezliği) ve minör aritmiler gibi rahatsızlıkların erken evrelerinde ve aterosklerozda (damar sertliği) etkili olduğunu göstermiştir.

Alıç türleri önerilen dozlarda kullanıldıklarında genel olarak ciddi yan etkilere neden olmaz. Bununla beraber literatürde nadiren de olsa yan etki görüldüğüne dair bazı veriler yer almaktadır.

Alıç türlerinin farmakokinetik değerlerine ve ilaç etkileşimlerine ait çalışmaların yetersizliği nedeniyle taşıdıkları bileşenlerin vücuttaki metabolizasyonlarına ve ilaçlarla etkileşimlerine dair sağlıklı yorum yapmak mümkün olamamaktadır. Literatür incelendiğinde, alıç müstahzarları ile etkileşen ilaç gruplarına yönelik değerlendirmelerin daha çok alıç yaprak ve meyvelerinin kalp ve damar sistemi üzerindeki etkilerinden hareketle yapılan öngörü ve yorumlara dayandığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda çoğunlukla özgün ilaç adının yerine genel ilaç sınıfının belirtildiği (antiaritmikler, antihipertansifler, benzodiazepinler vb.) görülmektedir. Bu görüşler çerçevesinde alıç müstahzarlarının alfa-agonistler ile pıhtılaşmayı engelleyen/pıhtı çözen ilaçlar (antikoagülan ve antiplateletler) üzerinde inhibisyon yapabilecekleri; antiaritmikler, antihipertansifler, antilipidemikler, β-adrenerjik reseptör blokörleri, kalp glikozitleri (dijitaller), vazodilatörler ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile aditif veya sinerjistik etkileşim gösterebilecekleri belirtilmektedir (Posadzki *ve ark.*, 2012; Şöhretoğlu, 2017). 1818 hastayı kapsayan bir araştırmada, sadece bir vakada alıç ve tansiyon düşürücü ajanlar arasında klinik olarak anlamlı potansiyel bir etkileşim belirlenmemesi (Sood *ve ark.*, 2008) nedeniyle, alıç müstahzarlarının antihipertansif ilaçlarla çok ciddi bir etkileşim göstermeyeceği düşünülebilir. Alıç müstahzarlarının digoksin ile birlikte alındığında iyi tolere edildiği (Tankanow *ve ark.*, 2003) ve birlikte kullanılabilecekleri; böylece digoksin dozunun daha da azaltılarak uygulana-

bileceği öngörülmektedir (Daniele *ve ark.*, 2006; Rodda *ve ark.*, 2010; Ulbricht *ve ark.*, 2008). Alıç ürünleri ile digoksin arasında önemli bir etkileşimin olmadığının sağlıklı gönüllülerde gösterilmesi ve digoksinin de bir P-gp substratı olması, bazı araştırmacıların P-gp substratı olan HIV/AIDS ilaçları (antiretroviral ilaçlar) ile alıç bitkisi arasında da ciddi bir etkileşimin görülmesinin çok yüksek bir olasılık olmadığı görüşünü ileri sürmelerine neden olmuştur (van den Bout-van den Beukel *ve ark.*, 2008). Bazı kaynaklarda da alıç ürünlerinin teofilin, kafein, papaverin, sodyum nitrat ve adenozin gibi damar genişletici ajanlarla birlikte kullanıldıklarında koroner arter dilatasyonunda artış meydana gelebileceği yönünde görüşler yer almaktadır (Daniele *ve ark.*, 2006).

Klinik çalışmalarda kullanılan alıç müstahzarlarından bazıları flavonoitler (Li® 132; %2,25) veya proantosiyanidinler (WS® 1442; %18,75) üzerinden standardize edilmiştir (Chang *ve ark.*, 2002). Ancak bitkisel ürün pazarlarında farklı alıç türlerinden hazırlanan ve ürün kaliteleri hakkında yeterli bilgi olmayan ürünler de yer almaktadır (Daniele *ve ark.*, 2006). Bu nedenle alıç bitkilerinden hazırlanan müstahzarların ilaçlarla etkileşimleri konusunda tam bir yargıya varmak mümkün olamamaktadır. Bu yetersizlikler nedeniyle ilaç kullanan hastaların beraberinde alıç ürünlerini de kullanmaları durumunda, tüm sağlık uzmanlarının ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olmaları; özellikle kalp ve merkezi sinir sistemi ilacı kullanan hastalarını muhtemel etkileşimler konusunda uyarmaları ve dikkatle izlemeleri yerinde olur.

Kaynaklar

- Ahmadpour, F., Ahmadpour, F. 2021. Herbal and dietary supplement-drug interactions in patients taking digoxin. *Herb. Med. J.* 1-12.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Brixius, K., Willms, S., Napp, A., Tossios, P., Ladage, D., Bloch, W., Mehlhorn, U., Schwinger, R.H.G. 2006. Crataegus special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 20, 177-184.
- Chang, Q., Zuo, Z., Harrison, F., Chow, M.S.S. 2002. Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 42, 605-612.
- Costache, I.-I., Miron, A., Hancianu, M., Aursulesei, V., Costache, A.D., Aprotosoaie, A.C. 2019. Pharmacokinetic interactions between cardiovascular medicines and plant products. *Cardiovasc. Ther.* 2019, 1-19.

- Daniele, C., Mazzanti, G., Pittler, M.H., Ernst, E. 2006. Adverse-event profile of *Crataegus* ssp. A systematic review. *Drug Safety,* 29(6), 523-535.
- Dasgupta, A., Kidd, L., Poindexter, B.J., Bick, J.B. 2010. Interference of Hawthorn on serum digoxin measurements by immunoassays and pharmacodynamic interaction with digoxin *Arch. Pathol. Lab. Med.* 134(8), 1188-1192.
- Demirezer, LÖ, Ersöz, T, Saraçoğlu, İ, Şener, B, Köroğlu, A, Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Fürst, R., Zirrgiebel, U., Totzke, F., Zahler, S., Vollmar, A.M., Koch, E. 2010. The *Crataegus* extract WS 1442 inhibits balloon catheter-induced intimal hyperplasia in the rat carotid artery by directly influencing PDGFR-*b*. *Atherosclerosis,* 211, 409-417.
- Hellenbrand, N., Sendker, J., Lechtenberg, M., Petereit, F., Hansel, A. Isolation and quantification of oligomeric and polymeric procyanidins in leaves and flowers of Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Fitoterapia*, 104, 14-22.
- Hussain, S. 2011. Patient counseiling about herbal- drug interactions, *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 8(S), 152-163.
- Jayalakshmi, R., Niranjali Devaraj, S. 2004. Cardioprotective effect of tincture of *Crataegus* on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 56, 921-926.
- Jayalakshmi, R., Thirupurasundari, C.J., Devaraj, S.N. 2006. Pretreatment with alcoholic extract of shape *Crataegus oxycantha* (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Mol. Cell Biochem.* 292, 59-67.
- Leite, P.M., Martins, M.A.P., Castilho, R.O. 2016. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed. Phamacother.* 83, 14-21.
- Li, C., Wang, M.H. 2011. Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS- stimulated RAW 264.7 cells. *Nutr. Res. Pract.* 5, 101-106.
- Liperoti, R., Vetrano, D.L., Barnabei, R., Onder, G. 2017. Herbal medications in cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69(9), 1188-1199.
- Miller, L.G. 1998. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 158, 2200-2211.
- Müller, A., Linke, W., Klaus, W. 1999. *Crataegus* extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes. *Planta Med.* 65, 335-339.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2012. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(3), 603-618.
- Rodda, H.C., Malmoori, R.K., Samala, S., Banala, N., Ciddi, V. 2010. An insight into herb-drug interactions. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 2(4), 689-706.
- Rodriguez, M.E., Poindexter, B.J., Bick, R.J., Dasgupta, A. 2008. A comparison of the effects of commercially available hawthorn preparations on calcium tran-

sients of isolated cardiomyocytes. *J. Med. Food,* 11, 680-686.

- Shatoor, A.S., Soliman, H., Al-Hashem, F., El-Gamal, B., Othman, A., El-Menshawy, N. 2012. Effect of Hawthorn [*Crataegus aronia* syn. *Azarolus* (L.)] on platelet function in albino Wistar rats. *Thromb. Res.* 130, 75-80.
- Sood, A, Sood, R, Brinker, FJ, Mann, R., Loehrer, L.L., Wahner-Roedler, D.L. 2008. Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. *Am. J. Med.* 121(3), 207-211.
- Spiteri Staines, S. 2011. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. *J. Malta Coll. Pharm.* 17, 38-42.
- Şöhretoğlu, D. 2017. *Crataegus laevigata, Crataegus monogyna* – Bahçe alıcı, Yemişen, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri,* 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Tankanow, R., Tamer, H.R., Streetman, D.S., Smith, S.G., Welton, J.L., Annesley, T., Aanson, K.D., Bleske, B.E. 2003. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J. Clin. Pharmacol.* 43, 637-642.
- Ulbricht, C., Chao, W., Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9, 1063-1120.
- van den Bout-van den Beukel, C.J.P., Koopmans, P.P., De Smet, P.A.G., Burger, D.M. 2006. Possible drug metabolism intreaction of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metab. Rev.* 38, 477-514.
- Walker, A.F., Marakis, G., Simpson, E., Hope, J.L., Robinson, P.A., Hassanein, M., Simpson, H.C.R. 2006. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 56, 437-443.
- Wang, T., An, Y., Zhao, C., Han, L., Boakye-Yiadom, M., Wang, W., Zhang, Y. 2011. Regulation effects of *Crataegus pinnatifida* leaf on glucose and lipids metabolism. *J. Agric. Food Chem.* 59, 4987-494.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press,* London. (ISBN: 978-0-8536-9760-2).
- Zhang, Z., Ho, W.K.K., Huang, Y., James, A.E., Lam, L.W., Chen, Z.-Y. 2002. Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet. *J. Nutr.* 132, 5-10.
- Zhou, S., Lim, L.Y., Chowbay, B. 2004. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.*36, 57-104.

Aloe

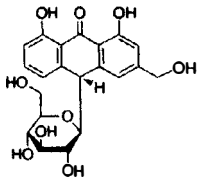
Aloe vera (L.) Burm. f., *Aloe ferox* Mill.

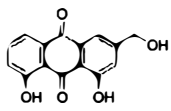
Aloe vera (L.) Burm. f. ve *A. ferox* Mill. (Aloe[4]), Asphodelaceae familyasına kayıtlı bitkilerdir. *Aloe* türleri Anadolu'da aloe, sarısabır, öd ağacı ve sabırlık gibi isimlerle tanınır. Bitkilerin yaprakları kesildikten sonra dış çeperlerden akıtılan özsuyu (lateks) ve orta kısmından akıtılan kıvamlı sıvı (jel) drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ercil, 2017a,b).

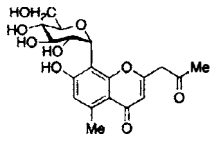
Lateks: Bitkilerin lateksi antrasen türevleri, antron-*C*- ve *O*-glikozitleri (aloin A ve B, aloinozit A ve B), 1,8-dihidroksiantrakinon türevleri (aloe-emodin, krizofanol, emodin vd.), kromon türevi fenolik bileşikler (aloerezin A, B, C ve D, aloenin A ve B) bakımından zengindir (Chen *ve ark.*, 2012; Ercil, 2017 a,b) (Şekil 1).

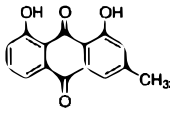
Jel: Yaprakların taşıdığı jel mono (glukoz ve fruktoz vd.) ve polisakkaritler (glukomannan ve polimannanlar) ile flavonoitler, fenolik asitler (kafeik asit, ferulik asit, sinnamik asit vd.) saponozitler, vitaminler, amino asitler, enzimler, hormonlar, steroller ve uçucu yağ içerir (Chen *ve ark.*, 2012; Ercil, 2017a, b) (Şekil 1).

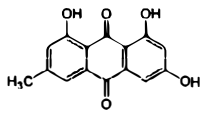
[4] *Aloe* türleri tüm dünyada Aloe adıyla bilinir. *Aloe vera*, Curacao aloe (Çuraçao aloe), *A. ferox*, Cape Aloe (Kap aloe) olarak da tanınır. Türkiye pazarlarında satılan ürünler daha çok Aloe adıyla pazarlandığı için metinde de bu isim kullanılmıştır.

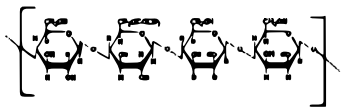


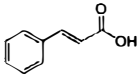


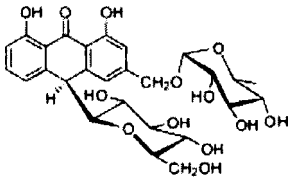


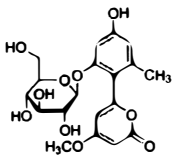












Şekil 1. *Aloe* (*Aloe vera* (L.) Burm. f., *Aloe ferox* Mill.) jel ve lateksinde bulunan bazı önemli bileşikler

Lateks: Bitkilerin yapraklarından elde edilen lateks müshil etkilidir. Kabızlıkta ve anal ya da rektal operasyonlar öncesinde bağırsakları boşaltmak için kullanılır. Kan şekeri düzeyini düzenlemek ve bağışıklığı artırmak amacıyla kullanıldığı da bilinmektedir. Bazı ülkelerde AIDS'de, kemik erimesi ve eklem iltihaplarında, hazımsızlıkta, mide ülserlerinde, kolon iltihabı (kolit) ile böbrek taşlarının tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır. Antibakteriyel ve antiviral (herpes, suçiçeği ve grip virüsüne karşı) etkilidir. Tümör hücrelerinin gelişimini durdurucu etkisi de vardır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ercil, 2017a,b).

Lateks, kuru ekstre taşıyan ilaç formülasyonları şeklinde dahilen kullanılır. Aloin üzerinden hesaplanmış hidroksiantrasen türevleri taşıyan müstahzarlar tercihen geceleri alınır. Etki kullanımdan yaklaşık 6-12 saat sonra görülür (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ercil, 2017a,b).

Lateks içeren müstahzarlar hekim kontrolü olmaksızın 1-2 haftadan daha uzun süre kullanılmamalıdır. Dahilen uzun süre kullanıl-

dığında karın ağrısı yapabilir, bağırsak hareketliliği azalabilir, diyare ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Aloe ürünleri elektrolit dengesini bozarak potasyum kaybına neden olabilir ve buna bağlı olarak kalp aritmileri ortaya çıkabilir. Ayrıca idrarda albumin (albuminüri) ve kanlı idrar (hematüri) görülebilir; ödem ve hızlı kemik bozulmalarının yanı sıra bağırsak mukozasında pigmentasyon (*Psedomelanosis coli*) ortaya çıkabilir; bazı kişilerde yangılı bağırsak rahatsızlıkları (örn. Chron's hastalığı) gelişebilir (ESCOP Monographs, 2003; Gruenwald *ve ark.*, 2000; Karaaslan *ve ark.*, 2020). Lateks taşıyan müstahzarlar akut olarak gelişen bağırsak tıkanıklıklarında, apandisit rahatsızlığı olan kişilerde ve nedeni belli olmayan karın ağrısı durumlarında kesinlikle kullanılmamalıdır (ESCOP Monographs, 2003; Gruenwald *ve ark.*, 2000).

Jel: Yaprakların taşıdığı jel yara ve yanık tedavisinde yararlıdır. Ayrıca egzama, sedef hastalığı ve deri kanserleri gibi bazı cilt sorunlarında ve sindirim zorlukları, şeker hastalığı veya basur (hemoroit) gibi bazı rahatsızlıklarda da kullanımı bulunmaktadır. Jel, nemlendirici ve yumuşatıcı özelliğinden yararlanmak üzere çeşitli kozmetik ürünlerin bileşiminde kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ercil, 2017a,b).

Jel taze olarak elde edildikten sonra veya %10-70 jel taşıyan müstahzarlar haricen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ercil, 2017a,b).

Aloe türlerinin taşıdığı etken maddelerden aloe-emodin, doza bağlı olarak, *Helicobacter pylori* gelişimini durdurmakta; emodin antikanser etkiler göstermektedir (Gruenwald *ve ark.*, 2000). Aloe-emodin'in *in vitro* hücre kültürü çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre bileşiğin kanser tedavisinde potansiyel ilaç adayı olabileceği de belirtilmiştir (Özenver *ve ark.*, 2018). Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda *Aloe vera*'nın, karaciğer üzerinde koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiş; ancak bitkinin içeriğindeki aloe-emodin bileşiğinin karaciğer hücrelerinde hasar oluşturabileceği de görülmüştür (Gürbüz, 2020; Liu *ve ark.*, 2020). Uluslararası Tıp Bilimleri Organizasyonları Konseyi (CIOMS) ölçeğine göre, Aloe bitkisinin karaciğer hasarı yapabilme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (Teschke *ve ark.*, 2014). Topikal Aloe ürünlerinin uzun süreli kullanımında egzama ve papüler dermatit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (Bacanlı *ve ark.*, 2015).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Aloe türlerinden elde edilen jel ve lateks ürünleri tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, bu ürünlerin farmakokinetik davranışları, emilimleri, metabolizasyonları ve atılımları çok ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada aloe-emodinin yarı ömrü yaklaşık 48-50 saat olarak bulunmuştur (Lang, 1993). Aloe lateksinin taşıdığı antrakinon glikozitleri (aloe-emodin, aloin A ve B, aloinozit A ve B, krizofanol vd.) bağırsak bakterileri tarafından sindirildikten sonra emilen antrakinon bileşikleri idrar, safra, dışkı veya anne sütü ile atılır.

Emodin, *Aloe* türlerinde glikozit halinde bulunan bir bileşiktir. Bağırsaktan geçişinden sonra CYP1A2 izoenzimi tarafından metabolize edilerek metabolitlerine dönüştürülür Krizofanol bileşiğinin de sitokrom P450 oksidasyonu üzerinden aloe-emodin'e dönüştüğü gösterilmiştir (Mueller *ve ark.*, 1998). Aloe jeli içeren ürünler üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda, ürünlerin CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerinde inhibe edici etkilerinin olduğu görülmüştür (Djuv *ve* Nilsen, 2012). Ancak *Aloe* türlerinin taşıdığı bileşiklerin özellikle CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimlerinin substratı olan ilaçlar üzerindeki etkileşimleri konusunda ayrıntılı olarak yapılmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

Aloe türleri ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Aloe* türlerinin (*Aloe vera, A. ferox*) lateksi ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler)			

Kortikosteroit ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Sıvı ve potasyum kaybında aditif etkileşim (Aloe bitkilerinin sistemik kortikosteroidlerle birlikte aşırı kullanımının etkisi klinik olarak bilinmemektedir. Ancak teorik olarak aditif etkileşim sonucu hipokalemi riski artabilir)	Potasyum düşüklüğü (hipokalemi) gelişebilir (Aloe ve kortikosteroitler arasındaki etkileşim teorik bilgilere dayanmaktadır. Ancak aloe gibi antrakinon içeren bitkisel ürünleri düzenli olarak ve/veya fazla miktarda kullanan hastalarda potansiyel etkileşim konusunda dikkatli olunmalıdır)	Williamson *ve ark.*, 2009
Genel Anestezik İlaçlar			
Sevofluran (Hastaya propofol, fentanil, rokuronyum, sefazolin ve morfin de uygulanmış)	Aloe ve ilacın antiplatelet etkilerine bağlı aditif etkileşim (Vaka raporu)	Kanamada artış	Lee *ve ark.*, 2004
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Sıvı ve potasyum kaybında aditif etkileşim	Potasyum düşüklüğü (hipokalemi) gelişebilir ve ona bağlı olarak ilaç etkisinde değişiklik olabilir	Tovar *ve* Petzel, 2009

Diüretik ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Sıvı ve potasyum kaybında aditif etkileşim	Potasyum düşüklüğü (hipokalemi) gelişebilir ve ona bağlı metabolik alkaloz ve diğer elektrolit anomalileri görülebilir	Ulbricht *ve ark.*, 2008; Williamson *ve ark.*, 2009
Tiyazid grubu diüretik ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Sıvı ve potasyum kaybında aditif etkileşim	Potasyum düşüklüğü (hipokalemi) gelişebilir ve ona bağlı olarak ilaç etkisinde değişiklikler görülebilir, elektrolit dengesizliğine bağlı olarak kardiyak toksisite riski artar.	Chabra *ve ark.*, 2020; Tovar *ve* Petzel, 2009
Kabızlık Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar (Kontakt Laksatifler)			
Uyarıcı laksatif ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Sıvı ve potasyum kaybında aditif etkileşim	Potasyum düşüklüğü (hipokalemi) gelişebilir, ona bağlı metabolik alkaloz ve diğer elektrolit anomalileri görülebilir	Ulbricht *ve ark.*, 2008
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Antiaritmik ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Laksatif etkiye bağlı olarak aşırı potasyum kaybı	Potasyum düşüklüğüne (hipokalemi) bağlı kardiyak toksisite görülebilir	Cohen *ve* Ernst, 2010; Gurley *ve* Hagan, 2003; Hussain, 2011

Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin ve diğer kalp glikozitleri	Laksatif etkiye bağlı olarak aşırı potasyum kaybı	İlacın etkisi şiddetlenir, digoksin toksisitesi ve ona bağlı kalpte aritmi görülebilir	Cohen *ve* Ernst, 2010; Gurley *ve* Hagan, 2003; Hussain, 2011; Ismail, 2009; Khun, 2002; Tsai *ve ark.*, 2012; Tovar *ve* Petzel, 2009; Williamson *ve ark.*, 2009
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın bağırsaktan emilimi azalır ve/ veya renal klirensi artar; ilacın kandaki düzeyi azalır	Kan sulandırıcı (antikoagülan) etkide azalma	Leite *ve ark.*, 2021
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde aşırı düşüş (hipoglisemi) görülebilir	Tovar *ve* Petzel, 2009
Glibenklamid (Gliburid)	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde aşırı düşüş (hipoglisemi) görülebilir	Tovar *ve* Petzel, 2009
Metforfomin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde aşırı düşüş (hipoglisemi) görülebilir	Tovar *ve* Petzel, 2009

Pioglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde aşırı düşüş (hipoglisemi) görülebilir	Tovar *ve* Petzel, 2009
Rosiglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde aşırı düşüş (hipoglisemi) görülebilir	Tovar *ve* Petzel, 2009
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde aşırı düşüş (hipoglisemi) görülebilir	Tovar *ve* Petzel, 2009
Vitamin İlaçları			
C Vitamini (Askorbik asit)	Vitaminin emilimi artar ve kanda kalış süresi uzar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Vinson *ve ark.*, 2005
E Vitamini (Tokoferol)	Vitaminin emilimi artar ve kanda kalış süresi uzar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Vinson *ve ark.*, 2005

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Sevofluran anestezide kullanılan bir ilaçtır. Anestezik etkisinin yanında trombosit agregasyonunu da engellyerek kanama süresini uzatır.*

SONUÇ

Aloe (*Aloe vera* (L.) Burm. f. ve *A. ferox* Mill.) (sarısabır) türlerinin yapraklarından elde edilen lateks ve jel, drog olarak kullanılır. Lateks bağırsakları yumuşatmak ve rahat bir boşaltım sağlamak için kullanılır, jelinden ise yara ve yanık tedavisinde yararlanılır. Lateks ve jel kan şekerini düşürücü etkileri yanında farklı amaçlarla da kullanılmaktadır.

Lateks ve jel ağırlıklı olarak antrasen türevi bileşikler taşır. Antrasen türevleri taşıyan müstahzarlar uzun süreli (1-2 haftadan fazla) kullanıldığı takdirde ishal, böbrek yetmezliği gibi rahatsızlıklar gelişebilir, bağırsak hareketliliği azalabilir, elektrolit dengesi bozulabilir ve özellikle potasyum kaybına bağlı olarak kalpte aritmiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle Aloe müstahzarlarının uzun süreli kullanımından kaçınmak gerekir. Bağırsak tıkanıklığı, apandisit gibi rahatsızlıkları olan kişiler bu müstahzarları kesinlikle kullanmamalıdır. Bazı kaynaklarda *Aloe* bitkilerinin karaciğer hasarına neden olabileceği de yer almaktadır.

Aloe türlerinin emilim, metabolizasyon, atılım gibi farmakokinetik parametreleri üzerinde yapılmış çok fazla çalışma yoktur. Bu nedenle, ilaçlarla gösterecekleri etkileşimlerin hangi mekanizmalar ile olabileceği; faz I ve faz II metabolizasyon aşamalarında ne gibi etkileşimlerin ortaya çıktığı gibi bulgulara ulaşılamamıştır. Ayrıca, Tablo-1'de yer alan bilgilerin derlendiği kaynakların çoğunda ilaçlarla etkileşen Aloe ürününün lateks mi yoksa jel ürünü mü olduğu konusunda herhangi bir bilgi yer almamakla birlikte etkileşimin, içerdiği antrakinonlar nedeniyle lateks olduğu düşünülmüştür. İlaçlarla *Aloe* türleri arasında görülen etkileşimlerin vaka raporlarına dayanmaktan çok teorik bilgi şeklinde ortaya konan öngörüler olarak düzenlendiği görülmektedir. Örneğin bitkilerin kan şekerini düşürücü etkisinin de olmasından hareketle, antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında kan şekeri düzeyinde ani düşüşlerin görülebileceği; laksatif ilaçlarla birlikte alındıklarında sıvı ve elektrolit kaybının artabileceği gibi bildirimler bu şekilde ortaya konan değerlendirmelerdir. Benzer şekilde kalp glikozitleri, antiaritmik ilaçlar, idrar artırıcı ilaçlar ve kortikosteroitler ile birlikte kullanılmamaları yönündeki uyarılar da bitkinin yaratacağı potasyum kaybı göz önüne alınarak yapılan uyarılardır.

Aloe müstahzarları ağız yoluyla kullanıldıklarında bağırsak boşaltıcı etkileri nedeniyle sadece elektrolit değerlerini değiştirerek potasyum düzeyini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda bazı ilaçların vücuttan atılımını

da hızlandırabilirler. Her iki durum da özellikle digoksin ve varfarin gibi terapötik indeksi dar olan ilaçlar açısından tehlikeli sonuçların doğmasına yol açabilir (Hussain, 2011; Ismail, 2009; Kuhn, 2002). Aloe ürünlerinin bir ameliyattan bir hafta kadar önceden kesilmesi önerilmektedir (Ulbricht *ve ark.*, 2008).

Bitkisel ürün pazarlarında yer alan ürünlerin bazıları ne yazık ki istenilen kalite, etkinlik ve güvenlik değerlerini sağlamaktan uzaktır. Bu tip ürünler arasında *Aloe* müstahzarlarının da yer aldığı görülmektedir. Özellikle geleneksel Çin tıbbında kullanılmak üzere piyasaya verilen bazı *Aloe* droglarının başka bitki veya kimyasallarla katıştırıldığı veya arsenik, kadmiyum, cıva gibi ağır metaller taşıdığı bildirilmektedir (Posadzki *ve ark.*, 2013). Bu tip ürünlerin kullanılması hiç şüphesiz ki, ciddi sağlık sorunlarını da beraberinde getirecektir.

Aloe türleri gibi antrakinon içeren bitkisel ürünleri düzenli olarak kullanan hastalarda etkileşim potansiyeli konusunda çok dikkatli olunması gerekir. Bununla birlikte, antrakinon taşıyan laksatifler rahat ve yumuşak bir bağırsak hareketi oluşturacak dozda kullanıldıklarında, etkileşimlerin klinik olarak çok anlamlı olması beklenmemektedir. Ancak muhtemel sağlık sorunlarının önlenmesi açısından ilaçlar ile birlikte *Aloe* ürünleri kullanılmaması en doğru yol olarak görülmektedir. Tüm sağlık çalışanlarının da bu konuda çok dikkatli olmaları ve hastalarını bu yönde uyarmaları gerekmektedir.

Kaynaklar

- Bacanlı, M., Başaran, N., Başaran, A.A. 2012. İlaç-bitkisel ilaç kullanımının toksik sonuçları. *J. Pharm. Sci.* 1(2), 83-94.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Chabra, A., Sinhg, G., Upadhyay, Y. 2020. A review on herbal drug interaction. *Asian J. Pharm. Res. Dev.* 8(1), 94-99.
- Chen, W., Van Wyk, B.-E., Vermaak, I, Viljoen, A.M. 2012. Cape aloes-A review of the phytochemistry, pharmacology and commercialisation of *Aloe ferox*. *Phytochem. Lett.* 5, 1-12.
- Cohen, P.A., Ernst, E. 2010. Safety of herbal supplements: A guide for cardiologists. *Cardiovasc. Ther.* 28, 246-253.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).

- Djuv, A., Nilsen, O.G. 2012. *Aloe vera* juice: IC_{50} and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother. Res.* 26(3), 445-451.
- Ercil, D. 2017a. *Aloe ferox* - Sarısabır, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Ercil, D. 2017b. *Aloe vera* - Sarısabır, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY. (ISBN: 978-3131294210).
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. PDR for Herbal Medicines, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Gurley, B.J., Hagan, D.W. 2003. Herbal and dietary supplement interactions with drugs, in: McCabe, B.J., Frankel, E.H., Wolfe, J.J. (Eds.). *Handbook of Food-Drug Interactions.* CRC Press LLC, Boca Raton (FL). (ISBN: 0-84931531X).
- Gürbüz, P. 2020. An overview about adverse hepatic effects of the plants used in Turkey. *Cerrahpaşa Med. J.* 44(3), 115-124.
- Hussain, S. 2011. Patient counseling about herbal-drug interactions. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 8(S), 152-163.
- Ismail, M.Y.M. 2009. Herb-drug interactions and patient counseling. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 1(Suppl. 1), 151-161.
- Karaaslan, T., Özdemir, E., Sungur, S. 2020. Bitkisel kaynaklı besin destek ürünleri ve ilaçlarla etkileşimleri. *J. Med. Sci.* 1(2), 10-20.
- Kuhn, M.A. 2002. Herbal remedies: Drug-herb interactions. *Crit. Care Nurse* 22, 22-32.
- Lang, W. 1993. Pharmacokinetic-metabolic studies with ^{14}C-aloe emodin after oral administration to male and female rats. *Pharmacology,* 47(Suppl 1), 110-119.
- Lee, A., Chui, P.T., Aun, C.S.T. Gin, T., Lau, A.S.C. 2004. Possible interaction between sevoflurane and *Aloe vera. Ann. Pharmacother.* 38, 1651-1654.
- Leite, P.M., Martins, M.A.P., das Graças Carvalho, M., Castilho, R.O. 2021. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomed. Pharmacother.* 143, 112103. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112103.
- Liu, D., Yang, D., Zhou, C.-y., Wu, J.-s., Zhang, G.-l., Wang, P., Wang, F., Meng, X.-l. 2020. Aloe-emodin induces hepatotoxicity by the inhibition

of multidrug resistance protein 2. *Phytomed.*, 68,153148. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153148.

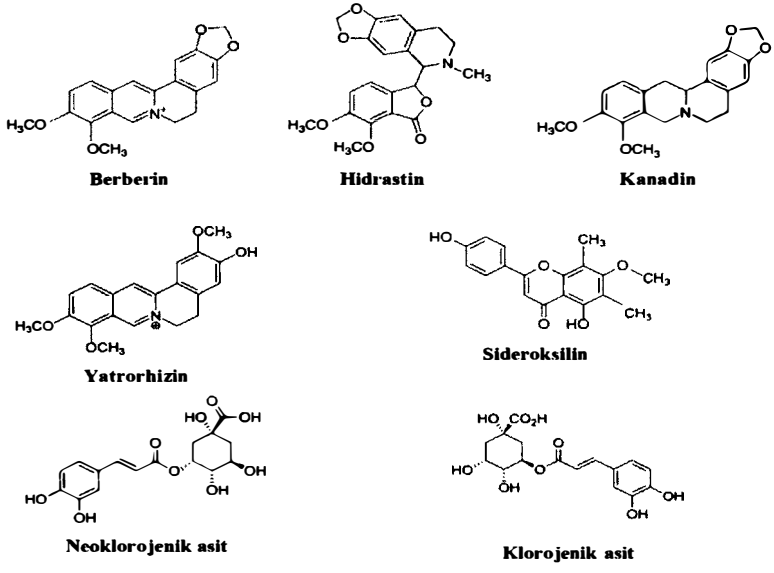
- Mueller, S.T., Stopper, H., Dekant, W. 1998. Biotransformation of the anthraquinones emodin and chrysophanol by cytochrome P450 enzymes. Bioactivation to genotoxic metabolites. *Drug Metab. Dispos.* 26, 540-546.
- Özenver, N., Saeed, M., Demirezer, L.O., Efferth, T. 2018. Aloe-emodin as drug candidate for cancer therapy. *Oncotarget*, 9(25), 17770-17796. doi: 10.18632/oncotarget.24880.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 295-307.
- Teschke, R., Genthner, A., Wolff, A., Frenzel, C., Schulze, J., Eickhoff, A. 2014. Herbal hepatotoxicity: Analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests. *Dig. Liver Dis.* 46, 264-269.
- Tovar, R.T, Petzel, R.M. 2009. Herbal toxicity. *Dis. Mon.* 55, 592-641.
- Tsai, H.-H., Lin, H.-W., Pickard, A.S., Tsai, H.-Y., Mahady, G.B. 2021. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int. J. Clin. Pract.* 66(11), 1056-1078.
- Ulbricht, C., Chao, W., Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9(10), 1063-1120.
- Vinson, J.A., Al Kharrat, H., Andreoli, L. 2005. Effect of *Aloe vera* preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomed.* 12, 760-765.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).

Altınmühür

Hydrastis canadensis L.

Altınmühür (*Hydrastis canadensis* L.; Goldenseal), Ranunculaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Daha çok Kuzey Amerika ve Kanada'da yetişmektedir. Halk arasında altınmühür isminin yanında hintboyası olarak da tanınır. Bitkinin toprak altı kısımları (kök ve rizomları) kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır.

Toprak altı kısımlarında başlıca izokinolin grubu alkaloitler (berberin, hidrastin, hidrastinin, kanadin, kanadalin, yatrorhizin, izohidrastidin vd.), flavonoitler (sideroksilin, 6-desmetil-sideroksilin, 6,8-*C*-dimetilluteolin-7-metil eter, 5,4'-dihidroksi-6,8-di-*C*-metil-7-metoksiflavon vd.), fenolik asitler (neoklorojenik asit, klorojenik asit vd.), yağ asitleri ve serbest ozlar (sakaroz, fruktoz, inozitol vd.) bulunur (Mandal *ve ark.*, 2020; Sezen Karaoğlan, 2017) (Şekil 1).



Şekil 1. Altınmühür (*Hydrastis canadensis* L.) bitkisinin toprak altı kısımlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Kök ve rizomlar safra söktürücü (kolagog), idrar söktürücü (diüretik), âdet kanamasını uyarıcı (emenagog), kan dindirici (hemostatik), bağırsak yumuşatıcı (laksatif) ve tonik etki gösterir. Sindirim sistemi şikayetleri (şişkinlik, hazımsızlık, gastrit vd.), sistit, basur (hemoroit), sancılı âdet (dismenore), aşırı âdet kanaması (menoraji), vajina iltihabı (vajinit), soğuk algınlığı, ishal, ateş, şiddetli boğaz ağrısı gibi rahatsızlıklarda dahilen kullanılırlar. Ayrıca böbrek rahatsızlıkları, burun tıkanıklığı ve kulak çınlaması (tinnitus) gibi durumlarda da kullanıldıkları kayıtlıdır. Kök ve rizomlar haricen göz, ağız ve deri enfeksiyonlarında, egzamada ve bazı yaraların tedavisinde yararlıdır (Sezen Karaoğlan, 2017).

Berberin taşıyan altınmühür ekstrelerinin mikrop öldürücü (antimikrobiyal), iltihap giderici (antienflamatuvar), kan lipitlerini (hipolipidemik) ve kan şekerini (hipoglisemik) düşürücü, antioksidan, sinir koruyucu (nöroprotektif), kalp koruyucu (kardiyoprotektif) ve mide-bağırsak sistemini koruyucu etkiler gösterdiği de belirtilmiştir (Mandal *ve ark.*, 2020). Kök ve rizomlar bazı homeopatik uygulamalarda da kullanılmıştır (Sezen Karaoğlan, 2017).

Altınmühür bitkisinin toprak altı kısımları dahilen toz, çay (dekoksiyon), katı veya sıvı ekstre veya tentür formları şeklinde kullanılır. Antiseptik olarak kullanmak üzere 1 çay kaşığı dolusu toz droğun 1 fincan kaynar suda 15 dakika demlenmesi ile hazırlanan karışım, ağız ve boğaz yaralarına sürülerek veya gargara şeklinde uygulanır (Sezen Karaoğlan, 2017).

Altınmühür müstahzarlarının uzun süre kullanılmaları halinde sindirim sistemi rahatsızlıkları, kabızlık, mukus membran iritasyonu, aşırı heyecanlanma, halüsinasyon ve bazen deliryum gibi yan etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. İlaç şekilleri tansiyon yüksekliği, şeker hastalığı, glokom ve kalp-damar sistemi rahatsızlığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (Sezen Karaoğlan, 2017; Ulbricht *ve ark.*, 2008).

Altınmühür Bitkisinin İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Altınmühür bitkisinin toprak altı kısımlarının CYP2C9 (Chatterjee *ve* Franklin, 2003), CYP3A4 ve CYP2D6 (Budzinski *ve ark.*, 2000; Chatterjee *ve* Franklin, 2003; Choi *ve ark.*, 2021; Gurley *ve* ark.,2005, 2008a,b, Izzo, 2012) izoenzimlerini *in vitro* olarak güçlü bir şekilde inhibe ettiği belirtilmektedir. Sağlıklı insanlar üzerinde, CYP3A4 substratı olan indinavir ile yapılan bir klinik çalışmada, indinavirin kandaki düzeyi, oral

klirensi, yarılanma ömrü ve plazma doruk konsantrasyonu gibi temel farmakokinetik değerlerinin değişmediği görülmüştür. Araştırmacılar, indinavirin yüksek biyoyararlanıma sahip bir bileşik olduğunu (%65); bu nedenle ilaçların bağırsak duvarından emiliminin değerlendirilmesi için iyi bir substrat olmadığını ve bağırsak duvarında CYP3A4 izoenzimi tarafından yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına uğratılan ilaçların biyoyararlanımlarının altınmühür tarafından değiştirilmesinin mümkün olabileceğini de vurgulamışlardır (Sandhu *ve ark.*, 2003).

Sağlıklı gönüllülere 14 gün boyunca standardize altınmühür ekstresi ile P-gp substratı olan digoksin birlikte verilmiş ve digoksin'in farmakokinetik parametrelerinin değişmediği görülerek, altınmühür ile P-gp arasında herhangi bir etkileşim olmadığı bildirilmiştir (Gurley *ve ark.*, 2007).

Altınmühür ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Altınmühür (*Hydrastis canadensis* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/ Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2005
Genel Anestezik İlaçlar			
Anestezik ilaçlar (İlaç adı verilmemiş)	Belirtilmemiş	Aşırı tansiyon düşüklüğü- (hipotansiyon)	Poppenga, 2002
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			

Digoksin	İlacın kandaki düzeyi çok az artabilir (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma) (İlacın kan düzeyindeki %14'lük artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır)	-	Gurley *ve ark.*, 2007
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Bosutinib	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Fizyolojik esaslı farmakokinetik modelleme sonucunda varılan öngörü)	Dozun ayarlanması gerekebilir	Adiwidjaja *ve ark.*, 2022
İmatinib	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Fizyolojik esaslı farmakokinetik modelleme çalışması)	-	Adiwidjaja *ve ark.*, 2022
Paklitaksel	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C8 inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Etheridge *ve ark.*, 2007
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2005
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			

Diklofenak	İlacın hidroksilasyonu %50 azalır, metabolitin polaritesi azalır, ilacın metabolizasyonu inhibe olur, atılım yavaşlar kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)[4] (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Chatterjee *ve* Franklin, 2003
Fenilbutazon	İlacın biluribine bağlanması azalabilir (*In vitro* çalışma)	İlaç etkisinde azalma (Düşük olasılık)	MediHerb, 2016
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antikoagülanlar/Antiplatelet İlaçlar)			
Antikoagülan ilaçlar (İlaç adı verilmemiş)	İlacın biyoyararlanımı potansiyel olarak etkilenebilir (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	İlaç etkisinde azalma görülebilir	Boullata, 2005
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar)			
Heparin	Antagonistik etkileşim	İlaç etkisinde azalma	Poppenga, 2002
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
İndinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	=	Sandhu *ve ark.*, 2003
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			

Tolbutamid	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP2C9 indüksiyon)[5] (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş (Etkileşimin orta düzeyde kalacağı öngörülmüş)	Williamson *ve ark.*, 2009
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Debrizokin	İlacın böbreklerden atım oranı azalır (CYP2D6 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Gurley *ve ark.*, 2005
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam (oral)	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	Belirtilmemiş	Gurley *ve ark.*, 2005; 2008a

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve altınmühür ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4-5] *Altınmühürün CYP2C9 üzerindeki etkisi ile ilgili farklı çalışmalarda (diklofenak ve tolbutamid) farklı bulgular elde edilmiştir. Bu etkileri değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.*

BERBERİN

Altınmühür köklerindeki önemli alkaloitlerden birisi olan berberin, değişik farmakolojik aktiviteleri nedeniyle uzun yıllardan beri geleneksel Çin tıbbı ve Ayurveda uygulamalarında tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Adiwidjaja *ve ark.*, 2022; Khoshandam *ve ark.*, 2022; Wu *ve ark.*, 2005). Diğer taraftan bileşiminde berberin veya berberince zengin

Berberis ekstresi taşıyan bazı ilaç formlarının da gıda takviyesi olarak piyasada yer aldığı ve kullanıldığı görülmektedir (doctormito.com; qualifeturkiye.com). Bu nedenle okuyucuya bir fikir verebilmek amacıyla bu bölümde berberin ayrı bir başlık altında incelenmiştir.

Berberin (Şekil 1), altınmühür (*Hydrastis canadensis*) bitkisinin yanında *Berberis* (Karamuk; *Berberis vulgaris* L., *B. aristata* L., *B. croatica* L., *B. aquifolium* L.) ve *Coptis* (*Coptis chinensis* L., *C. japonica* L.) türlerinin toprak altı kısımlarında da bulunan bir izokinolin alkaloitidir.

Berberin özellikle hipolipidemik (kan lipit düzeyini düşürücü) ve hipoglisemik (kan glukoz düzeyini düşürücü) etki gösterir. Ayrıca antiaritmik (anormal kalp ritimlerini tedavi eden ilaçlar), antienflamatuvar (iltihap giderici), antimikrobiyal (mikrop öldürücü), antioksidan, antineoplastik (kanser ilacı), antiproliferatif (çoğalım önleyici), antidepresan (depresyona karşı), tansiyon düşürücü, karaciğer koruyucu, sinir koruyucu ve serebral iskemiyi (beyinde iskemik inme) iyileştirici etkilere de sahiptir. Berberinin ayrıca antiepileptik (saraya karşı), rahim uyarıcı ve hafif yatıştırıcı etkilere sahip olduğu da belirtilmektedir. Berberin bu etkileri nedeniyle şeker, hiperlipidemi (kan yağları yüksekliği), kanser, hipertansiyon (yüksek tansiyon), inme, metabolik sendrom, polikistik yumurtalık sendromu, amipli dizanteri ve ishal tedavisinin yanı sıra bazı merkezi sinir sistemi (Alzheimer hastalığı, nöro-enflamasyon, serebral hipoksi vd.) mantar ve karaciğer hastalıklarında da kullanılmaktadır. (Imenshahidi *ve* Hosseinzadeh, 2016; Khoshandam *ve ark.*, 2022; Li *ve ark.*, 2022; Tan *ve ark.*, 2013; Williamson *ve ark.,* 2009; Zhou *ve ark.*, 2012). Berberin, bazı mide-bağırsak sistemi rahatsızlıkları ve plazma bilirubin düzeylerindeki geçici artışlar gibi nispeten düşük yan etkileri ve toksisitesinin düşüklüğü nedeniyle geleneksel dozlarda güvenli bir bileşik olarak kabul edilir.

Berberinin kan lipit ve kan glukoz düzeylerini düşürücü etkisinin geleneksel lipit (yağ) düşürücü ve hipoglisemik (kan şekeri düşürücü) ilaçlardan farklı bir mekanizma ile gerçekleştiği kabul edilir. Mevcut lipit düşürücü ve hipoglisemik ilaçlar ile istenen terapötik (tedavi edici) etkilere ulaşılmakta kimi zaman güçlük çekilmesi ve bazı hastalardaki ilaç sınırlamaları ile hastanın kendi morbiditesine (yaş, cinsiyet, beslenme, mevcut diğer hastalıklar, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki bozukluklar vd.) bağlı olarak bu tip ilaçların yaratacağı hasarları (karaciğer hasarı, miyopati (kas tutulumu), akut böbrek yetmezliği

vd.) tolere edemiyor olması gibi nedenlerle berberinin hiperlipidemi (kolesterol, trigliserit) ve hiperglisemi (şeker hastalığı) tedavisi açısından klinik bir öneme sahip olabileceği değerlendirilmektedir (Li *ve ark.*, 2022).

Berberinin İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Berberinin biyoyararlanım düzeyinin %1'den az olduğu kabul edilir. Oral biyoyararlanımının yanı sıra bağırsaklardaki emiliminin de düşük olması nedeniyle bileşiğin plazma düzeyi de oldukça düşüktür (Imenshahidi *ve* Hosseinzadeh, 2016; Khoshandam *ve ark.*, 2022; Tan *ve ark.*, 2013). Berberin, ağızdan alındıktan sonra ağırlıklı olarak karaciğer ve bağırsaklarda faz I ve faz II metabolizasyonuna[5] uğrar (Guo *ve ark.*, 2011; Gurley *ve ark.*, 2012; Imenshahidi *ve* Hosseinzadeh, 2016; Khoshandam *ve ark.*, 2022; Tsai *ve* Tsai, 2004; Ulbricht *ve ark.*, 2008). Faz I aşamasında CYP2D6 izoenzimi tarafından berberinin demetil ve demetilen metabolitleri oluşturulur. En önemli metabolitleri talifendin, berberrubin, demetilenberberin, yatrorhizin, dihidroberberin ve kolumbamin olarak tanımlanmıştır (Khoshandam *ve ark.*, 2022; Kim *ve ark.*, 2020). CYP1A2 izoenzimi de benzer ürünler üretir. Ancak bu izoenzimin aktivitesi daha düşük bir düzeyde gerçekleşir. CYP3A4, CYP2E1 ve CYP2C19 izoenzimleri berberinin demetil metabolitlerinin oluşumunda rol almazlar. Bu enzimler demetilen metabolitlerinin üretimini gerçekleştirirler (Guo *ve ark.*, 2011). Berberin'den faz I aşamasında demetilasyon ile oluşan metabolitler faz II[6] aşamasında karaciğerde UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) enzimleri aracılığı ile glukuronidasyona uğrayarak (Jatrorhizin-3-*O*-glukuronit) veya sulfotransferaz (SULT) enzimleri tarafından sülfatlanarak (Yatrorhizin-3-*O*-sülfat) ya da kateşol-*O*-metiltransferaz (COMT) enziminin katalizörlüğünde metilasyona uğrayarak (Palmatin) metabolize olurlar (Khoshandam *ve ark.*, 2022).

Berberinin oral yolla alımından sonra dokulara dağılımının yüksek olduğu ifade edilmektedir. Sıçanlara 200 mg/kg dozda oral yolla verilen berberinin yağ dokusunda ve pankreas, kalp, beyin, akciğer, kas, böbrek, karaciğer gibi farklı organlarda hızla dağıldığı; önemli meta-

[5] Faz I Reaksiyonları: Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidratasyon vb.

[6] Faz II Reaksiyonları: Konjugasyon reaksiyonları.

bolitlerinin de ağırlıklı olarak karaciğerde ve böbrekte yer aldığı belirlenmiştir. (Tan *ve ark.,* 2013). Oluşan metabolitler daha sonra safra, dışkı ve idrara geçerler (Gurley *ve ark.*, 2012; Khoshandam *ve ark.*, 2022; Ma *ve ark.*, 2013). Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 500 mg/kg dozda verilen berberinin 8 saat sonundaki toplam plazma hacmi 0,8 mg/mL olarak ölçülmüştür. Berberinin idrar ve dışkı yoluyla atıldığı; idrarla atılımının 12-24 saat arasında değiştiği; dışkı ile atılımının ise 48 saatte gerçekleştiği belirlenmiştir (Ulbricht *ve ark.*, 2008). Ma *ve ark.* (2013) tarafından yapılan çalışmada da sıçanlara verilen berberinin 16 metabolitinin safra, idrar ve dışkıda belirlendiği; dışkı yoluyla atılma oranının %22,74 olarak hesaplandığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, bu oranın düşük olduğunu ve muhtemelen berberinin küçük parçalara bölünerek bir bölümünün de idrarla atıldığını ancak çalışmada bunların belirlenemediğini öngörmüşlerdir. Bir başka çalışmada da sıçanlara oral yolla berberin uygulamasından sonra berberinin dışkı yoluyla atılımı, idrarla atılımdan daha yüksek bulunurken, idrarla atılan ana berberin metabolitinin atılım oranının, dışkı ile atılandan daha yüksek olduğu görülmüştür (Porru *ve ark.*, 2018).

Berberin, karaciğer ve bağırsaklarda ağırlıklı olarak sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir (Guo *ve ark.*, 2011; Li *ve ark.*, 2022). Bazı *in vitro* çalışmalarda berberinin CYP3A4 düzeylerini artırdığı görülürken (Budzinski *ve ark.*, 2007), bazı *in vitro* çalışmalarda da CYP3A4 aktivitesinde orta derecede bir inhibisyon gözlenmiştir (Budzinski *ve ark.*, 2000; Chatterjee *ve* Franklin, 2003; Etheridge *ve ark.*, 2007; Li *ve ark.*, 2022). Nitekim berberinin düşük dozlarda (0,3 ve 1 mM) CYP3A4 üzerinde inhibitör etki gösterdiği; yüksek dozlarda (10 mM) ise indükleyici bir etkisinin olduğu belirlenmiştir (Vieira *ve ark.*, 2012).

Berberin, CYP2D6 (Chatterjee *ve* Franklin, 2003; Etheridge *ve ark.*, 2007), CYP2C8 ve CYP2E1 (Etheridge *ve ark.*, 2007) izoenzimlerini inhibe eder; CYP2C9 (Chatterjee *ve* Franklin, 2003; Etheridge *ve ark.*, 2007), CYP2C19 ve CYP1A2 (Etheridge *ve ark.*, 2007) izoenzimleri üzerinde ise inhibe edici bir etki göstermez. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, gönüllülere günde 3 kez ağızdan 300 mg dozda verilen berberinin CYP2D6, CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ettiği; CYP2C19 ve CYP1A2 üzerinde ise

herhangi bir etkileşmenin gerçekleşmediği görülmüştür (Guo ve *ark.*, 2012).

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda berberinin safraya geçişi bir P-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin tarafından inhibe edilmiş (Pan *ve ark.*, 2022; Tsai *ve* Tsai, 2004); yine bir P-glikoprotein inhibitörü olan verapamil, berberin emilimini artırmıştır (Pan *ve ark.*, 2022). Bu bulgular, berberinin bir P-glikoprotein substratı olduğunu işaret etmektedir. Berberin, intestinal P-gp'yi inhibe ederek bir P-gp substratı olan digoksin'in biyoyararlanımını doza bağlı olarak artırırken aynı zamanda, insan bağırsak ve karaciğer hücrelerinde P-gp ekspresyonunu da indükleyebilir. Bu konuda elde edilen bulgular, berberinin P-gp'nin ekspresyonunu düzenleyebileceğini ve bu proteinin substratı olan bazı ilaçların farmakokinetik parametrelerini etkileyebileceğini göstermektedir (Zhang *ve ark.*, 2019). Diğer taraftan berberinin safraya atılımının, organik katyon taşıyıcı (OCT) inhibitörü kinidin tarafından inhibe edilmesi, berberinin aynı zamanda organik katyon taşıyıcıların da bir substratı olabileceğini göstermektedir (Tsai *ve* Tsai, 2004).

Berberin metabolizması çeşitli ilaçlar kullanılarak incelenmiş olsa da klinik olarak anlamlı etkileşimlere ilişkin veriler oldukça azdır. Berberinin en önemli etkileşiminin siklosporin düzeylerini artırma potansiyeli olduğu değerlendirilmektedir. Bununla birlikte berberin statinlerle kombinasyon halinde kullanıldığında potasyum kanallarını inhibe ederek (Feng *ve ark.*, 2018) ya da makrolit antibiyotiklerle birlikte alındığında onlarla etkileşime girerek tehlikeli kalp sorunlarına (kardiyak toksisite, aritmi) yol açabilir (Zhi *ve ark.*, 2015). Berberin albümine bağlanmada bilirubinin yerini aldığından (fenilbutazon ile karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat daha güçlü bağlandığı görülmüştür) hamile kadınlarda ve bebeklerde sarılık durumunda berberin kullanımından veya berberin taşıyan herhangi bir bitkinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Chan, 1993).

Berberin ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Berberin ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM-MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Azitromisin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sıçanlarda yapılan çalışma)	-	Gupta *ve ark.*, 2021
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi yüksek oranda artar (%88,9) (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu) (Böbrek nakli yapılmış hastalara 0,6 g/kg/gün doz berberin verilerek yapılan çalışma)	İlacın dozunun azaltılması gerekir (Çalışma süresince hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında herhangi bir olumsuzluk görülmemiş)	Wu *ve ark.*, 2005
	İlacın kandaki düzeyi artar (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu) (Böbrek nakli yapılmış hastalara 0,6 g/kg/gün doz berberin verilerek yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Xin *ve ark.*, 2006

Takrolimus	İlacın kandaki düzeyi ve kreatinin düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonu) (Vaka raporu) (İdiyopatik nefrotik sendromu olan çocuk hastanın CYP için CYP3A4*1B tip ve P-gp için C3435T (T/T) homozigot mutant oluğu belirtilmiş)	Böbrek toksisitesi	Hou *ve ark.*, 2013
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Nebivolol	İlacın plazmadan temizlenmesi ve atılımı konsantrasyona bağlı olarak azalır (CYP2D6 inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Kim *ve ark.*, 2020
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ Anjiyotensin II Antagonistleri)			
İrbesartan	İlacın biyoyararlanımı değişmekle birlikte metabolizmasında anlamlı bir değişiklik olmaz (Zayıf bir P-gp inhibisyonu) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	-	Khoshandam *ve ark.*, 2022

Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar ve aktif metabolitinin düzeyi azalır (CYP3A4 veya CYP2C9 inhibisyonu) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2016
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu/Doza bağlı etki) (Tavşanlarda 100 mg/kg ve 30 mg/kg dozda berberin ile yapılan çalışmalar)	Belirtilmemiş	Khoshandam *ve ark.*, 2022
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Bosutinib	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Fizyolojik esaslı farmakokinetik modelleme çalışması)	Dozun ayarlanması gerekebilir	Adiwidjaja *ve ark.*, 2022
İmatinib	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Fizyolojik esaslı farmakokinetik modelleme çalışması)	-	Adiwidjaja *ve ark.*, 2022
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (*In vitro* çalışma)	-	Adiwidjaja *ve ark.*, 2022
Paklitaksel	Antagonistik etkileşim (pgp-170[3] ekspresyonunda ve işlevinde modülasyon) (*In vitro* çalışma)	Kanser hücrelerinde ilaca yanıtın azalması	Lin *ve ark.*, 1999

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	CYP2C9 inhibisyonu (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Chatterjee *ve* Franklin, 2003
Fenilbutazon	İlacın plazma proteinine (bilirubin) bağlanması aşamasında yarışarak ilacın bağlanmasını azaltabilir (Hayvanlarda yüksek doz berberin enjeksiyonu ile yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	MediHerb, 2016
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Fenofibrat	Berberin ilacın klirensini azaltır ve kandaki düzeyini artırır İlaç berberinin kandaki düzeyini artırır (Daha düşük bir artış olur) (Karşılıklı CYP3A4 ve glukuronik asit konjugasyonunun inhibisyonu) (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
	İlacın veya berberinin farmakokinetik parametrelerinde değişim olmaz (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Li *ve ark.*, 2019

Gemfibrozil	İlaç berberinin kandaki düzeyini artırır (UDP-glukuronoziltransferaz inhibisyonu) Berberin ilacın klirensini azaltır ve kandaki düzeyini artırır (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
Lovastatin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Cui *ve ark.*,2016
Simvastatin	İlaç berberinin kandaki düzeyini artırır (CYP3A4 inhibisyonu) İlacın farmakokinetiği etkilenmez (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
	İlacın veya berberinin farmakokinetik parametrelerinde değişim olmaz (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Li *ve ark.*, 2019
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları			
Gliburid	İlacın ve berberinin metabolizasyon düzeyleri inhibe olur (İlaç ve berberin CYP3A4 izoenzimine bağlanmak için yarışırlar) (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Singh *ve ark.*, 2020

Gliklazid	İlacın metabolizasyon düzeyi inhibe olur (İlaç ve berberin CYP2C9 izoenzimine bağlanmak için yarışırlar) (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Singh *ve ark.*, 2020
Glimepirid	İlacın klirensi azalır ve kandaki düzeyi artar Berberinin farmakokinetiği etkilenmez (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
Metformin	İlacın klirensi azalır ve kandaki düzeyi artar (OCT[4] aracılı taşımanın inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Kwon *ve ark.*, 2015
	İlacın kandaki düzeyi azalır (OCT[4] aracılı taşımanın inhibisyonu) Berberinin farmakokinetiği etkilenmez (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
Nateglinid	İlacın klirensi azalır ve kandaki düzeyi artar Berberinin farmakokinetiği etkilenmez (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022

Pioglitazon	İlacın klirensi azalır ve kandaki düzeyi artar İlaç berberinin kandaki düzeyini artırır (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
Sitagliptin	İlacın ve berberinin farmakokinetik parametreleri etkilenmez (Köpeklerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Li *ve ark.*, 2022
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam (oral)	İlacın oral klirensi azalır ve kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Guo *ve ark.*, 2012

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve berberin ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[3] *pgp-170: Çoklu ilaca dirençli protein*

[4] *OCT: Organik katyon taşıyıcı*

SONUÇ

Altınmühür (*Hydrastis canadensis* L.) kök ve rizomlarından hazırlanan müstahzarlar sindirim sistemi şikayetleri (şişkinlik, hazımsızlık, gastrit vd.), sistit, hemoroit, sancılı âdet, aşırı âdet kanaması, vajina iltihabı, soğuk algınlığı, ishal, ateş, şiddetli boğaz ağrıları gibi rahatsızlıklarda dahilen; bazı deri, göz ve ağız enfeksiyonlarında da haricen kullanılır. Uzun süre kullanılmaları halinde sindirim sistemi rahatsızlıkları, kabızlık, aşırı heyecanlanma, halüsinasyon gibi bazı yan etkiler görülebilir.

Altınmühür müstahzarları tansiyon yüksekliği, şeker hastalığı, glokom ve kalp-damar sistemi rahatsızlığı olan kişiler tarafından dikkatli kullanılmalıdır.

Altınmühür ile ilaçlar arasındaki etkileşimlere ait kayıtlı çok sayıda vaka raporu yoktur. Ayrıca bu konuda ilaç kullanan hastalar üzerinde yapılmış ayrıntılı klinik çalışmalar da bulunmamaktadır. Tablo 1'de verilen ilaç etkileşimleri ağırlıklı olarak bazı CYP450 (CYP2C8, 2C9, 2D6 ve 3A4) izoenzimlerinin substratı olan ilaçlar ile yapılan *in vitro* deneylerde ve sağlıklı gönüllüler üzerindeki klinik çalışmalarda alınan sonuçlara dayalı kuramsal görüşleri içermektedir. Bu durum, altınmühür ekstresi taşıyan preparatların CYP izoenzimleri üzerindeki etkilerinin hastalar üzerinde de yapılacak iyi planlanmış ve geniş kapsamlı klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Altınmühür müstahzarlarının karaciğer izoenzimleri üzerindeki inhibe edici etkileri ayrıntılı olarak klinik açıdan değerlendirilmemiş olmakla beraber, yukarıda verilen CYP izoenzimleri ile metabolize olan ilaçları kullanan hastaların, eş zamanlı olarak altınmühür müstahzarlarını kullanırken dikkatli olmaları ve bu konuda bir sağlık uzmanına (hekim, eczacı) danışmaları; sağlık uzmanlarının da bu konuda gerekli özeni göstermeleri ve hastalarını doğru şekilde yönlendirmeleri gerekmektedir.

Bitkisel ürün pazarlarında yer alan bazı altınmühür ekstrelerinin başka bazı tıbbi bitkilerin ekstreleri (örn. ekinezya, sarımsak) ile kombine preparat halinde hazırlandıkları görülmektedir. Altınmühür ekstrelerinin herhangi bir tıbbi bitki ile etkileşiminin bulunmadığı belirtilmişse de (Williamson *ve ark.*, 2009) bu tip kombine preparatları kullanan kişilerin, kendi ilaçlarının gerek altınmühür ve gerekse preparatta yer alan diğer bitki(ler) ile etkileşimi konusunda da dikkatli olmaları, istenmeyen sağlık sorunlarının oluşmasının önlemesi açısından çok yararlı olacaktır.

Altınmühür (*Hydrastis canadensis*) yanında *Berberis* (*Berberis vulgaris, B. aristata* L., *B. croatica* L., *B. aquifolium* L.) ve *Coptis* (*Coptis chinensis* L., *C. japonica* L.) bitkilerinin de kök ve rizomlarında bulunan bir izokinolin alkaloiti olan berberin özellikle hipolipidemik (kan lipit düzeyini düşürücü) ve hipoglisemik (kan glukoz düzeyini düşürücü) etkileri ile tanınır. Bu etkilerinin yanı sıra antienflamatuvar (iltihap giderici), antioksidan, antimikrobiyal (mikrop öldürücü), antiaritmik (anormal

kalp ritimlerini tedavi eden ilaçlar), antineoplastik (kansere karşı) antiproliferatif (çoğalım önleyici), karaciğer koruyucu, serebral iskemiyi (Beyinde iskemik inme) iyileştirici, antiepileptik (saraya karşı), rahim uyarıcı ve hafif yatıştırıcı etkilere de sahiptir. Bu nedenle şeker, hiperlipidemi (yüksek kolesterol ve trigliserit), kanser, hipertansiyon (yüksek tansiyon), inme, metabolik sendrom, polikistik yumurtalık sendromu, amipli dizanteri, ishal, bazı merkezi sinir sistemi (Alzheimer hastalığı, nöro-enflamasyon, serebral hipoksi vd.) hastalıkları ile mantar ve karaciğer hastalıklarında kullanılmaktadır.

Berberinin ilaçlarla eş zamanlı alınması bazı önemli etkileşimlere yol açabilir. Ancak berberinin dağılımı ve atılımı ile ilgili olarak insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar olmadığı gibi farmakokinetik parametrelerine ilişkin klinik çalışmalar da oldukça sınırlıdır. Bazı *in vivo* çalışma sonuçları berberin ile ilaçlar arasında iki yönlü etkileşimlerin de görülebileceğini göstermiştir. İlaç berberinin farmakokinetik parametrelerini etkilerken aynı anda berberinin de ilacın parametrelerini etkileyebileceği gözlenmiştir. Ayrıca bazı *in vivo* çalışmalarda (örn. fenofibrat, simvastatin) bir etkileşim görüldüğü bildirilmesine karşın sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir etkileşim görülmemiş; bazı ilaç etkileşimlerinin (örn. digoksin) düzeyinin ise doza bağlı olduğu kaydedilmiştir. Bu nedenle, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçlarını doğrulamak ve berberin ile ilaçlar arasındaki etkileşimleri daha sağlıklı bir şekilde yorumlayabilmek için bu konuda da iyi planlanmış, geniş kapsamlı klinik çalışmalara gerek olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

- Adiwidjaja, J., Boddy, A.V., McLachlan, A.J. 2022. Physiologically based pharmacokinetic model predictions of natural product-drug interactions between goldenseal, berberine, imatinib and bosutinib. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 78, 597-611. doi: 10.1007/s00228-021-03266-y.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Budzinski, J.W., Foster, B.C., Vandenhoek, S., Arnason, J.T. 2000. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomed.* 7, 273-282.
- Budzinski, J.W., Trudeau, V.L., Drouin, C.E., Panahi, M., Arnason, J.T., Foster, B.C. 2007. Modulation of human cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) in Caco-2 cell monolayers by selected

commercial-source milk thistle and goldenseal products. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85, 966-978.

- Chan, E., 1993. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol. Neonate.* 63, 201-208.
- Chatterjee, P., Franklin, M.R. 2003. Human cytochrome P450 inhibition and metabolic- intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components. *Drug Metab. Dispos.* 31, 1391-1397.
- Cui, H., Wang, J., Zhang, Q., Dang, M., Liu, Y., Zhang, L., Yang, F., Wu, J., Tong, X. 2016. *In vivo* and *in vitro* study on drug-drug interaction of lovastatin and berberine from pharmacokinetic and HepG2 cell metabolism studies. *Molecules* 21, 464-475. doi: 10.3390/molecules21040464.
- doctormito.com: doctormito.com/tr/blog/insulin-direnci-tedavisinde-berberis-vulgaris.html
- Etheridge, A.S., Black, S.R., Patel, P.R., So, J., Mathews, J.M. 2007. An *in vitro* evaluation of cytochrome P450 inhibition and p-glycoprotein interaction with goldenseal, *Ginkgo biloba*, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med.* 73, 731-741.
- Feng, P.F., Zhao, L., Guo, F.F., Zhang, B., Fang, L., Zhan, G., Xu, X., Fang, Q., Liang, Z., Li, B. 2018. The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibiton of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins. *Chem. Biol. Interact.* 293, 115-123.
- Guo, Y., Chen, Y., Tan, Z.R., Klaassen, C.D., Zhou, H.H. 2012. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68,213-217.
- Guo, Y., Li, F., Ma, X., Cheng, X., Zhou, H., Klaassen, C.D. 2011. CYP2D plays a major role in berberine metabolism in liver of mice and humans. *Xenobiotica* 41(11), 996-1005. doi: 10.3109/00498254. 2011.597456.
- Gupta, S., Gupta, R., Gupta, J. 2021. Evaluation of pharmacodynamic interaction between berberine and antibacterial drug (azithromycin) in albino Wistar rats. *Curr. Trends Biotechnol. Pharm.* 15(3), 256-267.
- Gurley, B.J., Fifer, E.K., Gardner, Z. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-2): Drug interactions involving, popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1490-1514.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Khan, I.A., Shah, A. 2005. *In vivo* effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77(5), 415-426.
- Gurley, B.J., Swain, A., Barone, G.W. Williams, D.K., Breen, P., Yates, C.R., Stuart, L.B., Hubbard, M.A., Tong, Y., Cheboyina, S. 2007. Effect of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and kava kava (*Piper methysticum*) supp-

lementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab. Dispos.* 35, 240-245.

- Gurley, B.J., Swain, A., Hubbard, M.A. Hartsfield, F., Thaden, J., Williams, D.K., Gentry, W.B., Tong, Y.. 2008a. Supplementation with goldenseal (*Hydrastis canadensis*), but not kava kava (*Piper methysticum*), inhibits human CYP3A activity *in vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83(1), 61-69.
- Gurley, B.J., Swain, A., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Barone, G., Hartsfield, F., Tong, Y., Carrier, D.J., Cheboyina, S., Battu, S.K., 2008b. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol. Nutr. Food Res.* 52(7), 755-763.
  Hou, Q., Han, W., Fu, X. 2013. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and berberine in a child with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69(10), 1861-1862. doi: 10.1007/s00228-013-1537-1.
- Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H. 2016. *Berberis vulgaris* and berberine: An update review. *Phytother. Res.* 30, 1745-1764. doi: 10.1002/ptr.5693.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21, 404-428.
- Khoshandam, A., Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H. 2022. Pharmacokinetic of berberine, the main constituent of *Berberis vulgaris* L.: A comprehensive review. *Phytother. Res.* 36, 4063-4079. doi: 10.1002/ptr.7589.
- Kim, H.G., Lee, H.S., Jeon, J.S., Choi, Y.J., Choi, Y.J., Yoo, S.-Y., Kim, E.-Y., Lee, K., Park, I., Na, M., Park, H.-J., Cho, S.-W., Kim, J.-H., Lee, J. Y., Kim, S.K. 2020. Quasi-irreversible inhibition of CYP2D6 by berberine. *Pharmaceutics, 12*, 916-229. doi: 10.3390/pharmaceutics12100916.
- Kwon, M., Choi, Y.A., Choi, M.-K., Song, I.-S. 2015. Organic cation transporter-mediated drug-drug interaction potential between berberine and metformin. *Arch. Pharm. Res.* 38(5), 849-856. doi: 10.1007/s12272-014-0510-6.
- Li, H., Liu, L., Xie, L., Gan, D., Jiang, X. 2016. Effects of berberine on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats and its mechanism. *Pharm. Biol.* 54(12), 2886-2894.
- Li, G., Zhao, M., Qiu, F., Sun, Y., Zhao, L. 2019. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy chinese subjects. *Drug Des. Devel. Ther.* 13, 129-139.
- Li, G., Zhao, M., Zhao, L. 2022. The drug interaction potential of berberine hydrochloride when co-administered with simvastatin, fenofibrate, gemfibrozil, metformin, glimepiride, nateglinide, pioglitazone and sitagliptin in beagles. *Arab. J. Chem.* 15, Article ID. 103562. doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103562.
- Lin, H.-L., Liu, T.-Y., Wu, C.-W., Chi, C.-W. 1999. Berberine modulates

expression of mdr1 gene product and the responses of digestive track cancer cells to paclitaxel. *Br. J. Cancer*, 81, 416-422.

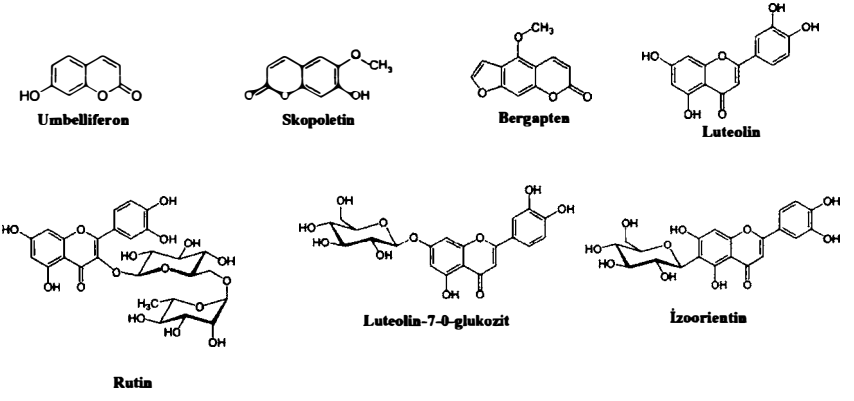
- Ma, J.Y., Feng, R., Tan, X.S., Ma, C., Shou, J. W., Fu, J., Jiang, J.D. 2013. Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats. *J. Pharm. Sci.* 102(11), 4181-4192. doi: 10.1002/jps.23718.
- Mandal, S.K., Maji, A.K., Mishra, S.K., Ishfaq, P.M., Devkota, H.P., Silva, A.S., Das, N. 2020. Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) and its active constituents: A critical review of their efficacy and toxicological issues. *Pharmacol. Res.* 160, 105085. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105085.
- Mediherb Product Catalogue. 2016. Potential herb-drug interactions for commonly used herbs. mediherb.com/products/catalog.aspx
- Pan, G.Y., Wang, G.J., Liu, X.D., Fawcett, J.P., Xie, Y.-Y. 2002. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption. *Pharmacol. Toxicol.* 91(4), 193-197.
- Poppenga, R.H. 2002. Herbal medicine: Potential for intoxication and interactions with conventional drugs. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 17(1), 6-18.
- qualifeturkiye.com: qualifeturkiye.com/berberin/
- Sandhu, R.S., Prescilla, R.P., Simonelli, T.M., Edwards, D.J. 2003. Influence of goldenseal root on the pharmakokinetics of indinavir. *J. Clin. Pharmacol.* 43, 1283-1288.
- Singh, A., Zhao, K., Bell, C., Shah, A.J. 2020. Effect of berberine on *in vitro* metabolism of sulfonylureas: A herb–drug interactions study. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 34(S4), e8651. doi: 10.1002/rcm.8651.
- Sezen Karaoğlan, E. 2017. *Hydrastis canadensis* - Altınmühür, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Tan, X.S., Ma, J.Y., Feng, R., Ma, C., Chen, W.J., Sun, Y.P., Jiang, J.D. 2013. Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats. *PLoS One*, 8(10), e77969. doi: 10. 1371/journal. pone.0077969.
- Tsai, P.L., Tsai, T.H. 2004. Hepatobiliary excretion of berberine. *Drug Metab. Dispos.* 32(4), 405-441.
- Ulbricht, C, Chao, W, Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9, 1063-1120.
- Vieira, M.L.T., Huang, S.-M. 2012. Botanical-drug interactions: A scientific perspective. *Planta Med.* 78, 1400-1415.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).

- Wu, X., Li, Q., Xin, H., Yu, A., Zhong, M. 2005. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin a in renal transplanted recipients: Clinical and pharmacokinetic study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61(8), 567-572. doi: 10.1007/s00228-005- 0952-3.
- Xin, H.W., Wu, X.C., Li, Q., Yu, A.R., Zhong, M.Y., Liu, Y.Y. 2006. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 28(1), 25-29.
- Zhang, Y., Guo, L., Huang, J., Sun, Y., He, F., Zloh, M., Wang, L. 2019. Inhibitory effect of berberine on brolier p-glycoprotein expression, and its function: *In situ* and *in vitro* studies. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 1966-1983. doi: 10.3390/ijms20081966.
- Zhi, D., Feng, P.F., Sun, J.L., Guo, F.F., Zhang, R., Zhao, X., Li, B.-X. 2015. The enhancement of cardiac toxicity by concomitant administration of berberine and macrolides. *Eur. J. Pharm. Sci.* 76, 149-155. doi: 10.1016/j.ejps.2015.05.009.
- Zhou, Y., He, P., Liu, A., Zhang, L., Liu, Y., Dai, R. 2012. Drug-drug interactions between ketoconazole and berberine in rats: Pharmacokinetic effects benefit pharmacodynamic synergism. *Phytother. Res.* 26(5), 772-777. doi: 10.1002/ptr. 3621.

Anason
Pimpinella anisum L.

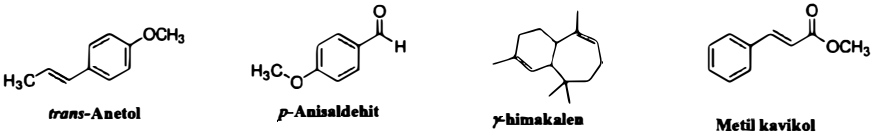
Anason (*Pimpinella anisum* L.; Anise), Apiaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Doğu Akdeniz ve Asya ülkelerinde doğal olarak yetişir. Avrupa'nın güneyinde, Ortadoğu ülkelerinde, Hindistan, Rusya, Meksika ve Şili'de de kültürü yapılmaktadır (Ünver-Somer, 2011). Bitkinin meyveleri drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ünver-Somer, 2011).

Anason meyvelerinde kumarinler (skopoletin, umbelliferon, umbelliprenin, bergapten vd.), flavonoitler (rutin, luteolin, luteolin-7-*O*-glukozit, luteolin-7-*O*-ksilozit, apigenin-7-*O*-glukozit, izoorientin, izoviteksin, kersetin-3-*O*-glukuronit vd.), fenolik asitler, steroller (β-amirin, stigmasterol), karbonhidratlar, doymuş ve doymamış lipitler, mineral tuzlar ile uçucu yağ bulunur (Shojaii *ve* Fard, 2012; Ünver-Somer, 2011)



Şekil 1. Anason (*Pimpinella anisum* L.) meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Uçucu yağın yapısında başlıca *trans*-anetol (%80-95), *p*-anisaldehit, γ-himakalen ve metil kavikol bulunmaktadır. Uçucu yağda ayrıca linalol, limonen, α-pinen, estragol, β-karyofillen, anisik asit, *p*-krezol, hidrokinon, β-farnesen, α- ve β-himakalen, β-bisabolen, δ-elemen, miristisin, kalakoren, *p*-simen, germakren-D ve yağ asitleri gibi bileşikler de yer almaktadır (Samoljik *ve ark.*, 2016; Shojaii *ve* Fard, 2012; Sun *ve ark.*, 2019; Ünver Somer, 2011) (Şekil 2).



Şekil 2. Anason (*Pimpinella anisum* L.) meyve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Meyveler gaz ve balgam söktürücü etki yanında hafif kas gevşetici etki de gösterirler. Ayrıca hazımsızlıkta ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında da yararlıdırlar. Bu amaçlarla meyvelerden hazırlanan çay (infüzyon) kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022). Meyve uçucu yağı ise üst solunum yolu enfeksiyonlarında buğu şeklinde kullanılmaktadır. Ağız içi iltihaplarında 1-2 damla uçucu yağ doğrudan ağıza damlatılır veya 1 bardak suya katılarak bu karışım ile ağız çalkalanır (Demirezer *ve ark.*, 2021).

Anason meyveleri önerilen dozlarda kullanıldığında güvenli kabul edilir. Bazı kişilerde solunum ve sindirim yollarında alerjik reaksiyonlar görülebilir veya bileşimindeki anetol maddesine hassasiyeti olan kişilerde bazı nörolojik etkilere yol açabilir. Meyveler aşırı miktarda tüketildiğinde anetol ve benzer maddelerin östrojenik etkisi nedeniyle hormon tedavilerini etkileyebilir (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ünver Somer, 2011).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada *trans*-anetol bileşiğinin sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitesini değiştirmediği fakat UDP-glukuronoziltransferaz enzimlerinden *glutatyon-S-transferaz*'ın (GST) aktivitesini artırdığı görülmüştür (Rompelberg *ve ark.*, 1993).

Anason uçucu yağı ile sıçanlar üzerinde yürütülen farmakodinamik çalışmalarda, uçucu yağın merkezi sinir sistemine etkili ilaçlarla birlikte alınmasının bitki-ilaç etkileşimlerine neden olabileceği vurgulanmıştır (Sahraei *ve ark.*, 2002; Samojlik *ve ark.*, 2012).

Sıçanlar üzerinde yapılan ve uçucu yağ ile asetaminofen (200 mg/kg) (parasetamol) ve kafein (20 mg/kg) arasındaki etkileşimin incelendiği bir çalışmada, uçucu yağın hem asetaminofen plazma konsantrasyonunu hem de kafein biyoyararlanımını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Samoljik *ve ark.*, 2016). Yukarıda belirtilen görüşlerin kapsamlı klinik çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Literatürde anason ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Kaynaklar

Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Uçucu Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6257685153).

Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).

Rompelberg, C.J., Verhagen, H., van Bladeren, P.J. 1993. Effects of the naturally occurring alkenylbenzenes eugenol and *trans*-anethole on drug-metabolizing enzymes in the rat liver. *Food Chem. Toxicol.* 31, 637-645.

- Sahraei, H., Ghoshooni, H., Salimi S.H., Astani, A.M., Shafaghi, B., Falahi, M., Kamalnegad, M. 2002. The effects of fruit essential oil of the *Pimpinella anisum* on acquisition and expression of morphine induced conditioned place preference in mice. *J. Ethnopharmacol.* 80, 43-47.
- Samojlik, I., Mijatović, V., Petković, S., Škrbić, B., Božin, B. 2012. The influence of essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum*, L.) on drug effects on the central nervous system. *Fitoterapia* 83, 1466-1473.

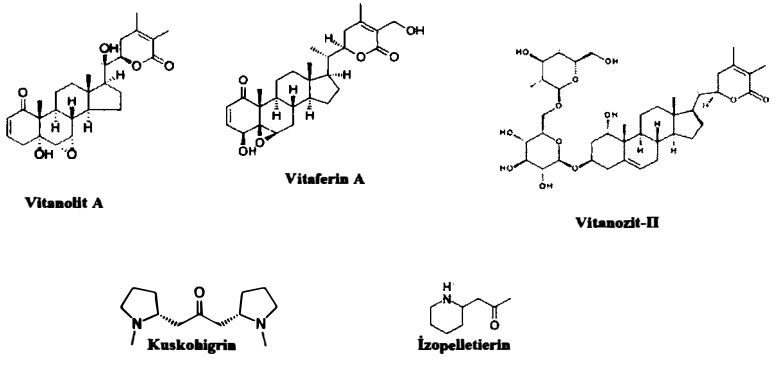
  Samojlik, I., Petković, S., Stilinović, N., Vukmirović, S., Mijatović, V., Božin, B. 2016. Pharmacokinetic herb-drug interaction between essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae) and acetaminophen and caffeine: A potential risk for clinical practice. *Phytother. Res.* 30, 253-259.
- Shojaii, A., Fard, M.A. 2012. Review of pharmacological properties and chemical constituents of *Pimpinella anisum*. *ISRN Pharm.* 2012, 510795. doi: 10.540/2012/510795.
- Sun, W., Shahrajabian, M.H. Cheng, Q. 2019. Anise (*Pimpinella anisum* L.), a dominant spice and traditional medicinal herb for both food and medicinal purposes. *Cogent. Biol.* 5(1), 1673688, doi: 10.1080/23312025.2019.1673688.
- Ünver Somer, N. 2011. *Pimpinella anisum* L. - Anason, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları, Tedavide Kullanılan Bitkiler*. 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara (ISBN: 978-975-567-073-7).

Ashwagandha (Hint Ginsengi)

Withania somnifera (L.) Dunal.

Ashwagandha[7] (*Withania somnifera* (L.) Dunal.; Ashwagandha, Indian ginseng, Winter cherry), Solanaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitki Asya ve Afrika'da yetişir. Türkiye'de yetişmez, Bitkinin kökü drog olarak kullanılır. (Mukherjee *ve ark.*, 2021).

Köklerde başlıca vitanolitler olarak bilinen triterpen laktonlar (vitanoit A-Y, vitaferin A), sitoindozitler (glikovitanolitler I-XI, vitanozit II), alkaloitler (kuskohigrin, izopelletierin) ve fitosteroller bulunur (Şekil 1). Vitanolitler kimyasal yapı açısından ginsenozitlere benzer; bu nedenle bitkiye Hint ginsengi ismi verilmiştir (White *ve ark.*, 2016). Ayrıca köklerde yüksek oranda demir bulunur (Mishra *ve ark.*, 2000; Sharifi-Rad *ve ark.*, 2021).



Şekil 1. Hint ginsengi (*Withania somnifera* (L.) Dunal) köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

[7] *Withania somnifera* bitkisi dünya ticaret pazarında Ashwagandha adıyla pazarlanmaktadır. Bitki ülkemizde ve dünyada Hint ginsengi adıyla da tanınmakla birlikte Ashwagandha adıyla daha yaygın olarak bilindiğinden metin başlığında da bu isim kullanılmış; metin içerisinde bu isim ve Hint ginseng birlikte kullanılmıştır. Ashwagandha (Hint ginsengi), Kore ve Amerikan ginsenglerinin yanında Sibirya ve Brezilya ginsengi olarak bilinen bitkiler ile 'Winter cherry' olarak da isimlendirilen *Alkekengi officinarum* Moench ile karıştırılmamalıdır.

Ashwagandha kökleri, Ayurveda tıbbında tonik ve adaptojen olarak kullanılır (Mukherjee *ve ark.,* 2021). Avrupa ve ABD'de köklerin fiziksel ve mental streste adaptojen, diüretik ve sedatif amaçlarla gıda takviyesi olarak kullanılan preparatları bulunur (nccih.nih.gov). Kökler üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda osteoartrit (kireçlenme), romatoit artrit, fibromiyalji (kas romatizması), anksiyete (kaygı), bipolar bozukluk, dikkat eksikliği ile seyreden hiperaktivite, uykusuzluk ve kan şekerini düşürücü etkileri tespit edilmiştir. Ayrıca bağışıklık sistemini güçlendirici, tansiyon düşürücü, ağrı ve enflamasyonu azaltıcı, hafıza güçlendirici etkilerinin yanı sıra cinsel isteksizliklerde de yararlanılır (Andallu *ve* Radhika, 2000; Bhattacharya *ve ark.*, 2000; Chandrasekhar *ve ark.*, 2012; Kulkarni *ve ark.*, 1991; Kumar *ve ark.*, 2015; Paul *ve ark.*, 2021; Pingali *ve ark.*, 2014; Singh *ve ark.*, 2011; Sumantran *ve ark.*, 2008; Usharani *ve ark.*, 2013; WHO Monographs, 2009).

Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada bitkinin köklerinden hazırlanan 300 mg standart ekstreyi (en az %5 vitanolit taşır) içeren KSM-66® isimli kapsüller 60 şizofreni hastasına günde 2 kez olmak üzere 10 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda hastalarda uykusuzluk ve anksiyete belirtilerinin görülmediği tespit edilmiştir (Langade *ve ark.*, 2019).

Hint ginsengi köklerinin şizofreni hastalarında etkisini incelemek amacıyla başka bir çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak planlanan bir çalışmada da 12 hafta süre ile günde 1000 mg verilen kök ekstresinin 66 hastada depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığı görülmüştür (Gannon *ve ark.*, 2019).

Andrade *ve ark.* tarafından yapılan bir klinik çalışmada günde iki kez 250 mg ekstre içeren formülasyonları kullanan 39 anksiyete hastasında 12 hafta sonunda belirtilerin azaldığı tespit edilmiştir (Andrade *ve ark.*, 2000).

Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 65-80 yaş aralığındaki 50 bireye günde 600 mg kök ekstresi içeren kapsüller 12 hafta süre ile verilmiştir. Bireylerin uyku kalitesinde belirgin bir iyileşmenin olduğu tespit edilmiştir (Kelgane *ve ark.*, 2020).

Stres ile ilgili etkilerini belirlemek üzere planlanan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, yaş aralığı 40-70 arasında olan 60 bireye günde 240 mg kök ekstresi verilmiştir. Bu süre sonunda plaseboya göre sabah ölçülen kortizol düzeylerinin azaldığı, erkek bireylerde

testosteron düzeyinin arttığı, kadınların hormon düzeylerinde bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Lopresti *ve ark.*, 2019b). Aynı araştırmacıların yaş aralığı 40-70 olan 50 birey üzerinde yürüttükleri randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada da bireylere 8 hafta süre ile günde 21 mg vitanolit A verilmiştir. Bu süre sonunda kortizol ve östrodiol düzeylerinde değişiklik olmadığı, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve testosteron seviyelerinin arttığı görülmüştür (Lopresti *ve ark.*, 2019a).

Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir diğer çalışmada 500 mg standart kök ekstresini 8 hafta süre ile kullanan 53 bipolar hastada, bilişsel parametrelerin ve odaklanmanın iyileştiği belirlenmiştir (Chengappa *ve ark.*, 2013). Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada orta yaşlı 50 bireye kök ekstresi içeren 300 mg'lık kapsüller günde 2 defa 8 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda bireylerin hafıza ve bilişsel fonksiyonlarında belirgin bir iyileşme görülmüştür (Chengappa *ve ark.*, 2013; Choudhary *ve ark.*, 2005, 2017)

Hint ginsenginin antioksidan etkisi ile ilgili olarak (Bhattacharya *ve ark.*, 2001; Choudhary *ve ark.*, 2015), 162 atletik ve atletik olmayan kişiye, 2-12 hafta süre ile günde 300-1000 mg dozda verilen kök ekstresinin bireylerin oksijen alımlarında iyileşme sağladığı belirlenmiştir (Pérez-Gómez *ve ark.*, 2020).

Köklerin kas kütlesi ve gücü üzerindeki etkilerini incelemek üzere sağlıklı 57 genç gönüllüye 8 hafta süre ile günde 2 kez 300 mg kök ekstresi verilmiştir. Bireylerin *kreatin kinaz* enzim düzeyinde belirgin bir artış olduğu ancak bu artışın daha fazla sayıdaki klinik çalışmalarla kanıtlanması gerektiği tespit edilmiştir (Wankhede *ve ark.*, 2015).

Tiroit bezi alınmış, yaş aralığı 18-50 arasında 50 hipotiroidi hastasına günde 600 mg kök ekstresi 8 hafta süre ile verilmiştir. Bireylerin TSH, T3 ve T4 parametrelerinde belirgin bir iyileşme görülmüş ve uygulamanın tiroid hormonlarını artırdığı belirlenmiştir (Sharma *ve ark.*, 2017).

Ashwagandhanın güvenilirliği ile ilgili olarak planlanan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 80 sağlıklı gönüllüye günde 300 mg kök ekstresi günde 2 kez 8 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda bireylerin biyokimyasal parametrelerinde değişiklik olmadığı ve bireylerde hepatotoksisite görülmediği saptanmıştır (Verma *ve ark.*, 2021).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Ashwagandha köklerinde bulunan bileşiklerin ilaçların metabolizas-

yonunda rolü olan sitokrom P450 izoenzimleri ve ilaç taşıyıcı proteinleri ile etkileşimleri konusunda *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar bulunmamakla beraber bazı ilaçlarla etkileşimlerinin olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu sonuçların iyi planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Ashwagandhanın (Hint ginsengi) bazı ilaçlar ile etkileşebileceği dikkate alınarak hekimlerin antidiyabetik, antidepresan, sedatif, immünsüpresif ve tiroid hormonlarını kullanan hastaları uyarmaları ve takip etmeleri gerekir (Williamson *ve ark.*, 2009). Sedatif ve hipnotik ilaçların etkilerini artıracağı göz önünde bulundurulduğunda, ameliyat sonrası anesteziklerin de etkilerini artırabileceğinden operasyonlardan 2 hafta önce tüketimine son verilmelidir (Williamson *ve ark.*, 2009).

Ashwagandha (Hint ginsengi) ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Ashwagandha (Hint ginsengi) (*Withania somnifera* (L.) Dunal.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM-MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Azatiyoprin	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Baziliksumab	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Daklizumab	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Muromonab-CD3	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Siklosporin	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com

Sirolimus	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Takrolimus	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Dermatolojik İlaçlar (Kortikosteroid Dışında Atopik Dermatit Tedavisinde Kullanılan Ajanlar)			
Takrolimus	Bkz. **Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar** (İmmünsupresif Ajanlar)		
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler/Glukokortikoitler)			
Metilprednizolon	Antagonistik etkileşim	Bağışıklık sistemi uyarılır	rxlist.com
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları/Haşimato İlaçları)			
İlaç ismi verilmemiş	Aditif etkileşim	İlacın etki ve yan etkilerinde artma	rxlist.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Hidroklorotiazid	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Diltiazem	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Kaptopril	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			

Losartan	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxist.com
Valsartan	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	Aditif veya sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış, uyku süresinde uzama	rxlist.com; Williamson *ve ark.*, 2009
Diazepam	Aditif veya sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış, uyku süresinde uzama	rxlist.com; Williamson *ve ark.*, 2009
Flurazepam	Aditif veya sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış, uyku süresinde uzama	rxlist.com; Williamson *ve ark.*, 2009
Lorazepam	Aditif veya sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış, uyku süresinde uzama	rxlist.com; Williamson *ve ark.*, 2009
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenobarbital	Aditif veya sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide artış, uyku süresinde uzama	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim	İlaç etkisinde artış(*)	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Gliburid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski(*)	rxlist.com
Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski(*)	rxlist.com

Glipisid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski(*)	rxlist.com
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	Aditif veya sinerjistik etkileşim	Yatıştırıcı etkide artış, uyku süresinde uzama	rxlist.com; Williamson *ve ark.*, 2009

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Ashwagandha (Hint ginsengi; *Withania somnifera* (L.) Dunal.) kökleri, Ayurveda tıbbında stresin etkilerinin azaltılması amacıyla tonik, adaptojenik ve uyku düzensizliklerinde kullanılmakta ve standardize kök ekstrelerinden hazırlanan formülasyonlardan şeker hastalığı, uykusuzluk, yaşlanma ile ortaya çıkan dejeneratif durumlarda ve cinsel yetersizlikte (erektil disfonksiyon) de yararlanılmaktadır (nccih.nih.gov.). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarla belirlenen farmakolojik etkileri ile ilgili yeterli sayıda olmayan klinik çalışmalarda bileşiminde bulunan steroidal laktonların bazı ilaçlarla aditif, sinerjistik veya antagonistik etkileşim gösterebileceği anlaşılmıştır. Kan şekerini düşürücü etkisi nedeniyle antidiyabetik ilaçlarla birlikte alındığında hipoglisemi riski oluşabilir. Bu durumdaki kişilerin şeker düzeyi kontrol edilmelidir. Digoksin, antidepresan, sedatif ilaçların ve tiroid hormonlarının da etkilerini artırdığı belirlenmiştir (Dasgupta *ve ark.*, 2008; rxlist.com; Williamson *ve ark.*, 2009). Ameliyat sonrası anesteziklerin etkilerini de artırabileceğinden operasyonlardan 2 hafta önce tüketimine son verilmelidir (Williamson *ve ark.*, 2009). Genellikle iyi tolere edilebilen ve güvenilir (Tandon *ve* Yadav, 2020) olan Ashwagandha (Hint ginsengi) preparatları yeterli klinik çalışmalar bulunmadığından hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır. Kullanım sırasında mide rahatsızlığı, kusma, ishal ve nadiren de karaciğer problemleri oluşabilir (webmd.com).

Andallu, B., Radhika, B. 2000. Hypoglycemic, diuretic and hypocholesterolemic effect of winter cherry (*Withania somnifera*, Dunal) root. *Indian J. Exp. Biol.* 38(6), 607-609.

Andrade, C., Aswath, A., Chaturvedi, S.K., Srinivasa, M., Raguram, R. 2000. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the anxiolytic efficacy ff an ethanolic extract of *Withania somnifera. Indian J. Psychiatry,* 42(3), 295-301.

Bhattacharya, A., Ghosal, S., Bhattacharya, S.K. 2001. Anti-oxidant effect of *Withania somnifera* glycowithanolides in chronic footshock stress-induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum. *J. Ethnopharmacol.* 74(1), 1-6.

Bhattacharya, S.K., Bhattacharya, A., Sairam, K., Ghosal, S. 2000. Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomed.* 7(6), 463-469.

Chandrasekhar, K., Kapoor, J., Anishetty, S. 2012. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full spectrum extract of Ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian J Psychol Med.* 34(3), 255-262.

Chengappa, K.N., Bowie, C.R., Schlicht, P.J., Fleet, D., Brar, J.S., Jindal, R. 2013. Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of *Withania somnifera* for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry,* 74(11), 1076-1083. doi: 10.4088/JCP.13m08413.

Choudhary, B., Shetty, A., Langade, D.G. 2015. Efficacy of Ashwagandha (*Withania somnifera* [L.] Dunal) in improving cardiorespiratory endurance in healthy athletic adults. *Clin. Res.* 36(1), 63-68.

Choudhary, D., Bhattacharyya, S., Bose, S. 2017. Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) root extract in improving memory and cognitive functions. *J. Diet (Suppl.)* 14(6), 599-612. doi: 10.1080/19390211.2017.1284970.

Choudhary, M.I., Nawaz, S.A., Ziya-ul-Haq, Lodhi, M.A., Ghayur, M.N., Jalil, S., Riaz, N., Yousuf, S., Malik, A., Gilani, A.H., Atta-ur-Rahman. 2005. Withanolides, a new class of natural cholinesterase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 334(1), 276-287. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.086.

Dasgupta, A., Tso, G., Wells, A. 2008. Effect of Asian ginseng, Siberian ginseng, and Indian ayurvedic medicine Ashwagandha on serum digoxin measurement by Digoxin III, a new digoxin immunoassay. *J. Clin. Lab. Anal.* 22(4), 295-301.

drugs.com/npp/ashwagandha.htm

- Gannon, J.M., Brar, J., Rai, A., Chengappa, K.N.R. 2019. Effects of a standardized extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on depression and anxiety symptoms in persons with schizophrenia participating in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Clin. Psychiatry,* 31(2), 123-129.
- Kelgane, S.B., Salve, J., Sampara, P., Debnath, K. 2020. Efficacy and tolerability of ashwagandha root extract in the elderly for ımprovement of general well-being and sleep: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cureus,* 12(2), Article ID. e7083. doi: 10.7759/cureus.7083.
- Kulkarni, R.R., Patki, P.S., Jog, V.P. 1991.Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J. Ethnopharmacol.* 33, 91-95.
- Kumar, G., Srivastava, A., Sharma, S.K., Rao, T.D., Gupta, Y.K. 2015. Efficacy and safety evaluation of Ayurvedic treatment (Ashwagandha powder & Sidh Makardhwaj) in rheumatoid arthritis patients: a pilot prospective study. *Indian J. Med. Res.*, 141, 100-106.
- Langade, D., Kanchi, S., Salve, J., Debnath, K., Ambegaokar, D. 2019. Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus,* 11(9), Article ID. e5797. doi: 10.7759/cureus.5797.
- Lopresti, A.L., Drummond, P.D., Smith, S.J. 2019a. A Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study examining the hormonal and vitality effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) in aging, overweight males. *Am. J. Mens Health,* 13(2), 1-15. Article ID. 1557988319835985. doi: 10.1177/1557988319835985.
- Lopresti, A.L., Smith, S.J., Malvi, H., Kodgule, R. 2019b. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine,* 98(37), Article ID. e17186. doi: 10.1097/MD.0000000000017186.
- Mishra, L.C., Singh, B.B., Dagenais, S. 2000. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (Ashwagandha): a review. *Altern. Med. Rev.* 5(4), 334-346.
- Mukherjee, P.K, Banerjee, S., Biswas, S., Das, B., Kar, A., Katiyar, C.K. 2021. *Withania somnifera* (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *J. Ethnopharmacol.* 264, Article ID. 113157. doi: 10.1016/j.jep.2020.113157.
- nccih.nih.gov/health/ashwagandha
- Paul, S., Chakraborty, S., Anand, U., Dey, S., Nandy, S., Ghorai, M., Saha, S.C., Patil, M.T., Kandimalla, R., Proćków, J., Dey, A. 2021. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on eth-

nopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedicinal and toxicological aspects. *Biomed. Pharmacother.* 143, Article ID. 112175. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112175.

- Pérez-Gómez, J., Villafaina, S., Adsuar, J.C., Merellano-Navarro, E., Collado-Mateo, D. 2020. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on VO_{2max}: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients,* 12(4), Article ID.1119. doi: 10.3390/nu12041119.
- Pingali, U., Pilli, R., Fatima, N. 2014. Effect of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacog. Res.* 6(1), 12-18.
- rxlist.com/ashwagandha/supplements.htm
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Ayatollahi, S.A., Kobarfard, F., Staniak, M., Stępien, A., Czopek, K., Sen, S., Acharya, K., Matthews, K.R., Şener, B., Devkota, H.P., Kırkın, C., Özçelik, B., Victoriano, M., Martorell, M., Suleria, H.A.R., Alshehri, M.M., Chandran, D., Kumar, M., Cruz-Martins, N., Cho, W.C. 2021. Chemical composition, biological activity and health-promoting effects of *Withania somnifera* for pharma-food industry. *J. Food Quality,* Article ID. 8985179. doi: 10.1155/2021/8985179.
- Sharma, A.K., Basu, I., Singh, S. 2018. Efficacy and safety of Ashwagandha root extract in subclinical hypothyroid patients: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* 24(3), 243-248. doi: 10.1089/acm.2017.0183.
- Singh, N., Bhalla, M., de Jager, P., Gilca, M. 2011. An overview on ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 8(5 Suppl), 208-213. doi: 10.4314/ajtcam.v8i5S.9.
- Sumantran, V.N., Chandwaskar, R., Joshi, A.K., Boddul, S., Patwardhan, B., Chopra, A., Wagh, U.V. 2008. The relationship between chondroprotective and antiinflammatory effects of *Withania somnifera* root and glucosamine sulphate on human osteoarthritic cartilage *in vitro. Phytother. Res.* 22(10), 1342-1348. doi: 10.1002/ptr.2498.
- Tandon, N., Yadav, S.S. 2020. Safety and clinical effectiveness of *Withania somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *J. Ethnopharmacol.* 255, Article ID. 112768. doi: 10.1016/j.jep.2020.112768.
- Usharani, P., Nalini, P., Manjunath., K., Sunil, N.K., Reddy, K. 2013. Evaluation of the analgesic activity of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* in healthy human volunteers using hot air pain model. *Res. J. Life Sci.* 1(2), 1-6.
- Verma, N., Gupta, S.K., Tiwari, S., Mishra, A.K. 2021. Safety of Ashwagandha root extract: a randomized, placebo-controlled, study in healthy volunteers. *Complement. Ther. Med.* 57, Article ID. 102642. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102642.

- Wankhede, S., Langade, D., Joshi, K., Sinha, S.R., Bhattacharyya, S. 2015. Examining the effect of *Withania somnifera* supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 12, 43. doi: 10.1186/s12970-015-0104-9.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-953/ashwagandha
- White, P.T., Subramanian, C., Motiwala, H.F., Cohen, M.S. 2016. Natural withanolides in the treatment of chronic diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 928, 329-373. doi: 10.1007/978-3-319-41334-1_14.

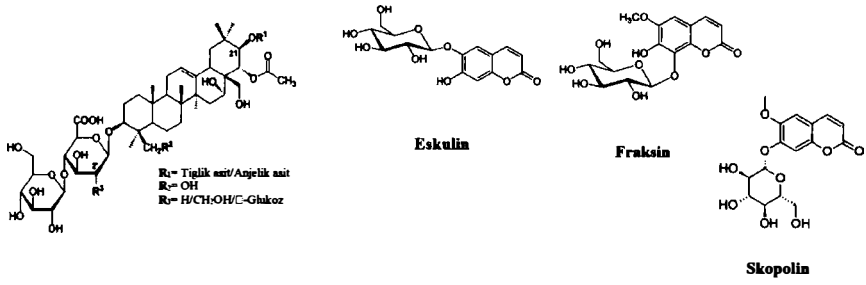
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Radix Withaniae. 2009. Vol. 4, World Health Organization Geneva, Switzerland. (ISBN: 978-92-4-154705-5).

- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).

Atkestanesi
Aesculus hippocastanum L.

Atkestanesi (*Aesculus hippocastanum* L.; Horse chestnut), Sapindaceae[8] familyasına kayıtlı bir bitkidir. Kuzey yarıkürede doğal olarak yayılış gösterir. Balkan yarımadasındaki ülkelerde, Kafkasya, İran'ın kuzeyi ve Himalayalar'da yaygın olarak yetişir. Anadolu bitki örtüsünde doğal olarak bulunmaz. Amerika ve Avrupa ülkeleri ile Türkiye'de yol kenarlarında, park ve bahçelerde süs bitkisi olarak yetiştirilir (Öztürk *ve* Bellikci Koyu, 2017). Bitkinin tohumları ve kabukları drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Öztürk *ve* Bellikci Koyu, 2017). Bitkinin tohumlarında ağırlıklı olarak triterpenik saponinler bulunur. Başlıca bileşen olarak kabul edilen 'essin' aslında bir karışımdır. 3 formu bulunmaktadır: α-essin, β-essin ve kripto-essin. β-essin, barringtogenol-C ve protoessigenin aglikonlarından tiglik veya anjelik asit ile esterleşmiş 30 kadar saponin bileşiğinin (22-*O*-asetil yapısında bileşikler) bir karışımıdır. Kripto-essin, 28-*O*-asetil bileşiklerini taşıyan; α-essin ise β-essin ile kripto-essin'inden oluşan karışımlardır. Tohumlarda ayrıca hidroksikumarinler (eskulin, fraksin ve skopolin), flavonoitler (rutin, kersitrin, izokersitrin, kersetin ve kemferol glikozitleri), steroller (friedelin, taraksterol ve spinasterol, stigmasterol, α-spinasterol, β-sitosterol), allantoin, amino asitler (adenin, adenozin, guanin), tanenler, oligomerik proantosiyanidinler, kinonlar, kolin, sitrik asit, sabit yağ (linolenik, palmitik ve stearik asitler taşır) ve nişasta yer alır (Öztürk *ve* Bellikci Koyu, 2017) (Şekil 1).

[8] Atkestanesi bitkisi önceki yıllarda Hippocastanaceae familyasına kayıtlıyken daha sonra Sapindaceae familyasına alınmıştır (bizimbitkiler.org.tr)



Şekil 1. Atkestanesi (*Aesculus hippocastanum* L.) tohumlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Tohumlar kronik toplardamar yetmezliklerine bağlı olarak gelişen varis, flebit ve basur gibi rahatsızlıklarda dahilen; bölgesel ödem ve deri altında kan birikmesi (hematom) gibi durumların hafifletilmesi için de haricen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Öztürk *ve* Bellikci Koyu, 2017). Türkiye'de tohumların ezilmesi sonrası hazırlanan çay, mide ağrısına karşı ve böbrek taşı düşürmek amacıyla da kullanılır (Yeşilada, 2002).

Atkestanesi ekstrelerinin ve ana bileşeni olan β-essin'in sinir koruyucu etki gösterdiği, obezite üzerine etkilerinin yanı sıra kanser (meme, kolon, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, tiroit kanserleri ve osteosarkoma) olgularında da yararlı olduğu bazı *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Idris *ve ark.*, 2020; Küçükkurt *ve ark.*, 2010).

Atkestanesi tohumları, kuru ekstre, standardize kuru ekstreden hazırlanan katı (tablet, kapsül) ve yarı-katı ilaç şekilleri (merhem, jel) ile tentür şeklinde kullanılır. Atkestanesi kabuklarından hazırlanan katı ilaç şekilleri, toplardamarlardaki hafif dolaşım bozukluklarına bağlı olarak gelişen bacaklardaki rahatsızlık ve ağrıda, ayrıca basur (hemoroit) nedeniyle oluşan kaşıntı ve yanma hissinin hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Standardize ekstrelerinden hazırlanan ilaç şekillerinin en az 4 hafta kullanılması gerekir (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Atkestanesi tohum ve kabuklarından hazırlanan ilaç şekillerinin önerilen dozlarda ve düzgün bir şekilde kullanılması ile genellikle herhangi bir olumsuzluk görülmez. Çok nadir olarak bulantı, kusma ve kaşıntı gelişebilir. Merhem ve jel şeklinde hazırlanmış preparatlar açık yaralı veya ülse-

ratif cilt üzerine, göz çevresine ve ağız mukozasına temas ettirilmemelidir (Trombozis veya emboli riski bulunmaktadır). Atkestanesi ürünleri safra kesesi ve böbrek rahatsızlığı olan kişiler ile 18 yaşın altındaki gençlerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Atkestanesi ekstresinin ana aktif bileşeni olarak kabul edilen β-essin'in biyoyararlanımı, her biri 18 sağlıklı gönüllünün dahil olduğu 2 randomize çapraz klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada biri geciktirilmiş salım yapan (referans ürün), diğeri geciktirilmemiş salım yapan (test ürün) ve her biri 50 mg essin taşıyan standardize iki atkestanesi kapsülü kullanılmıştır. Çalışma sonunda her iki klinik çalışmada da test ve referans ürünlerin farmakokinetik parametreleri (AUC, C_{maks}, t_{maks}, PTF) arasında anlamlı bir fark olmadığı; β-essin'in absorbsiyonunun gündüz %86, gece %83 olarak gerçekleştiği; biyoyararlanımının %12,2-12,8 düzeyinde olduğu belirlenmiştir (Bässler *ve ark.*, 2003).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Atkestanesi tohumlarının kumarin bileşikleri taşıması nedeniyle varfarin, salisilatlar, nonsteroidal antienflamatvuar ilaçlar ile kumadin gibi antiplatelet, antikoagülan özelliklere sahip ilaçlarla etkileşime girebileceği öngörülmektedir (Demirezer *ve ark.*, 2022; Öztürk *ve* Bellikci Koyu, 2017; Şeker Karatoprak, 2019). Bir derlemede atkestanesinin varfarin'in farmakokinetiğini etkileyerek ilacın etkisini artırdığı, ancak bu artışın mekanizmasının belli olmadığı vurgulanmıştır. Aynı derlemede araştırmacılar varfarinin *R*- ve *S*-enantiyomerleri halinde bulunduğunu; *R*-varfarin'in CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilirken *S*-varfarinin ağırlıklı olarak CYP2C9 tarafından metabolize edildiğini vurgulayarak, bu enzimleri etkileyen bileşiklerin yarışmalı bir mekanizma ile varfarin metabolizmasını inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir (Leite *ve ark.*, 2016). Bir vaka raporunda da venöz yetmezlik nedeniyle atkestanesi tohum ekstresi tüketen kadın hastada gelişen kanamalı renal anjiomyolipoma rüptürünün hastanın kullandığı atkestanesi ürününden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Snow *ve ark.*, 2012). Atkestanesi ürünlerinin antikoagülan ilaçların etkisini artırmasının aditif etkileşme ya da muhtemel bir inhibisyon nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (Cohen *ve* Ernst, 2010).

Atkestanesi tohumlarının içerdiği β-essin bileşiği plazma proteinlerine bağlanabildiği için atkestanesi ürünlerinin, etkilerini plazma prote-

inlerine bağlanarak gösteren ilaçların etkilerini azaltabileceği vurgulanmıştır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Şeker Karatoprak, 2019).

Atkestanesi ürünleri kullanan bazı kişilerde görülen nefropatinin (böbrek hasarı) muhtemelen yüksek dozda essin kullanımına bağlı olarak geliştiği; bu nedenle de nefrotoksik ilaçlarla (*örn.* gentamisin) eş zamanlı olarak atkestanesi ürünlerinin kullanılmaması gerektiği ifade edilmiştir (WHO Monographs, 2002).

Atkestanesi ürünlerinin sarımsak, zencefil, *Ginkgo biloba*, kırmızı yonca, zerdeçal, beyaz söğüt gibi trombosit agregasyonunu etkileyebilecek tıbbi bitkilerle de etkileşime girerek kanama süresini uzatabileceği belirtilmekle beraber, bu konuda yayınlanmış herhangi bir klinik vaka veya çalışma bulunmamaktadır (Şeker Karatoprak, 2019).

In vitro bir çalışmada atkestanesinin CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerinde çok düşük bir inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (Hellum *ve ark.*, 2007).

Ticari bir atkestanesi ekstresi ürünü ve digoksin ile yapılan bir *in vitro* çalışmada atkestanesinin CYP3A4'ü inhibe etmediği görülmüştür (Hellum *ve* Nilsen, 2008). β-essin'in sitokrom P450 izoenzimleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla sıçanlarla yapılan bir çalışmada, hayvanlara fenasetin (CYP1A2 substratı), tolbutamid (CYP2C9 substratı), klorzoksazon (CYP2E1 substratı) ve midazolam (CYP3A4 substratı) içeren bir karışımın ağız yoluyla (*p.o.*) verilmesinin ardından damar yoluyla (*i.v.*) tek veya çoklu (tekrarlanan) dozlarda β-essin uygulanmıştır. Uygulama sonunda CYP1A2 aktivitesinin arttığı, CYP2C9 ve CYP3A4 aktivitelerinin ise azaldığı gözlenmiş; CYP2E1 üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Bu sonuçlara dayanılarak CYP1A2, 2C9 ve 3A4 izoenzimlerinin substratı olan ilaçlarla birlikte β-essin kullanımında dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, β-essin'in CYP aktiviteleri üzerindeki etkilerinin tekrarlanan doz tedavisinden sonra daha güçlü olduğu, dolayısı ile β-essin'in CYP izoenzimleri üzerindeki etkilerini araştırmak için çoklu doz uygulamalarının yapıldığı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır (Huang *ve ark.*, 2014).

Ticari bir atkestanesi ekstresi ürününün P-glikoprotein üzerindeki etkilerini araştırmak için digoksin ile yapılan *in vitro* çalışmada, ilacın P-glikoprotein tarafından taşınmasının oldukça düşük bir düzeyde engellendiği görülmüştür (Hellum *ve* Nilsen, 2008).

SONUÇ

Literatürde atkestanesi ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Bässler, D., Okpanyi, S., Schrodter, A., Loew, D., Schurer, M., Schulz, H.U. 2003. Bioavailability of beta-aescin from horse chestnut seed extract: comparative clinical studies of two galenic formulations. *Adv. Ther.* 20, 295-304.
- Bizimbitkiler.org.tr: https://www.bizimbitkiler.org.tr/list.html
- Cohen, P.A., Ernst, E. 2010. Safety of herbal supplements: A guide for cardiologists. *Cardiovasc. Ther.* 28, 246-253. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00193.x
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Hellum, B.H., Hu, Z., Nilsen, O.G. 2007. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 100, 23-30.
- Hellum, B.H., Nilsen, O.G. 2008. *In vitro* inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102, 466-475.
- Idris, S., Mishra, A., Khushtar, M. 2020. Phytochemical, ethanomedicinal and pharmacological applications of escin from *Aesculus hippocastanum* L. towards future medicine. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 31(5), 20190115. doi: 10.1515/jbcpp-2019-0115.
- Küçükkurt, I., Ince, S., Keleş, H., Küpeli Akkol, E., Avcı, G., Yeşilada, E., Bacak, E. 2020. Beneficial effects of *Aesculus hippocastanum* L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration. *J. Ethnopharmacol.* 129, 18-22. doi: 10.1016/j.jep.2010.02.017
- Leite, P.M., Martins, M.A.P., Castilho, R.O. 2016. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed. Phamacother.* 83, 14-21.
- Öztürk, B., Bellikci Koyu, E. 2017. *Aesculus hippocastanum - Atkestanesi*, in: Demirezer, LÖ, Ersöz, T, Saraçoğlu, İ, Şener, B, Köroğlu, A, Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Snow, A., Halpenny, D., McNeill, G., Torreggiani, W.C. 2012. Life-threatening rupture of a renal angiomyolipoma in a patient taking over-the-counter horse chestnut seed extract. *J. Emerg. Med.* 43(6), 401-403.

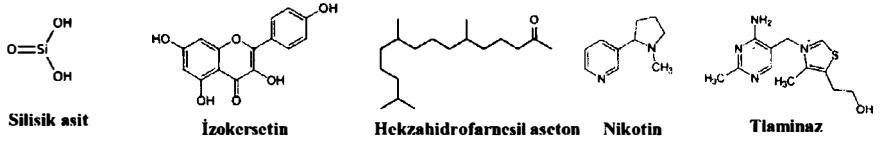
- Şeker Karatoprak, 2019. Horse Chestnut, in: Nabavi, S.M., Silva, A.S. (Eds.), *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Academic Press, London. (ISBN: 978-0128124918).
- WHO, Monographs on Selected Medicinal Plants. 2002. Vol. 2, World Health Organization, Geneva.
- Yesilada, E., 2002. Biodiversity in Turkish folk medicine, in: Sener, B. (Ed.), *Biodiversity: Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. (ISBN:0-306-47477-8).

Atkuyruğu

Equisetum arvense L.

Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L.; Horsetail), Equisetaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Amerika, Avrupa, Asya ve Kuzey Afrika'da da yetişen bitki Kuzey, Orta ve Doğu Anadolu'da yaygın olarak bulunur. Bitki Anadolu'da 'Kırkkilitotu' ismiyle de tanınır. Bitkinin kurutulmuş dallarından drog olarak yararlanılır (Ayaz *ve* Küçükboyacı, 2017; Demirezer *ve ark.*, 2022). Genç sürgünlerini yiyen hayvanlarda kanlı idrar ile neticelenen zehirlenmeler görüldüğünden toksik bir bitki olarak nitelendirilen bitkinin dikkatlice ve belirlenen dozlarda kullanılması gerekir (Baytop, 2021).

Drogta silisik asit ve silikatlar, flavonoitler ve glikozitleri [izokersetin, apigenin, kemferol, apigenin-5-*O*-glukozit, genkwanin-5-*O*-glukozit, kemferol-3,7-di-*O*-glukozit, kemferol-3-*O*-(6'-*O*-malonil-glukosit)-7-*O*-glukozit, kemferol-3-*O*-soforozit, luteolin-5-*O*-glukozit, kersetin-3-*O*-glukozit], steroller (kampestrol, β-sitosterol), fenolik asitler (kafeik asit, klorojenik asit, tartarik asit), triterpenler (oleanolik asit, betulinik asit), oz ve oz türevleri, uçucu yağ (hekzahidrofarnesil aseton, timol, *cis*-geranil aseton, timol ve *trans*-fitol), alkaloitler (nikotin, palustrin, palustrine), enzimler (*tiaminaz*), tanen ve mineraller (kalsiyum, potasyum, aluminyum, sodyum, kükürt, fosfor, çinko, magnezyum, manganez, eser miktarda krom) bulunur (Makia *ve ark.*, 2022; Piekos *ve* Paslawska, 1975) (Şekil 1).



Şekil 1. Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L.) dallarında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin dallarının kan şekeri düşürücü, antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, iltihap giderici,-kanın pıhtılaşmasını engelleyici, idrar söktürücü, kemik erimesine karşı ve haricen de yara iyileştirici etkileri vardır. Bununla beraber özellikle kalp ve böbrek hastaları tarafından kullanılmamalıdır (Arbabzadegan *ve ark.,* 2019; Ayaz *ve* Küçükboyacı, 2017; Mimica-Dukic *ve ark.*, 2008). Bitkinin kurutulmuş dalları geleneksel olarak diüretik etkisi yanında, deri büzücü (astrenjan), ve kan durdurucu (hemostatik) etkilerinden dolayı yara ve yanıklarda kullanılmıştır, ancak bu etkileri kanıtlanmamıştır (Al-Snafi, 2017; drugs.com). Uzun süre atkuyruğu preparatları kullanan kişilerde droğun içerdiği *tiaminaz* enzimi nedeniyle tiamin (Vitamin B_1) eksikliği oluşur (Fabre *ve ark.*, 1933; Vimokesant *ve ark.,* 1982; webmd.com). Atkuyruğu dallarında bulunan nikotin haricen kullanımlarında alerjiye ve dermatite sebep olur (Agustin-Ubide *ve ark.*, 2004; Sudan, 1985). Kan şekerini düşürmek amacıyla kullanılan krom preparatları ile birlikte tüketilirse kan şekeri düşüklüğü (hipoglisemi) riski ve krom zehirlenmesi oluşur (drugs.com; Sudan, 1985).

Gründermann *ve ark.* tarafından atkuyruğunun %36 etanollü ekstresinin *in vitro* olarak T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve lenfositlerin proliferasyonunu azalttığı belirlenmiş; bitkinin antienflamatuvar etki gösterebileceği düşüncesinin klinik çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı bildirilmiştir (Gründermann *ve ark.*, 2014). Silisyum ve diğer mineral içeriğine bağlı olarak atkuyruğunun 120 mg/kg sulu etanollü ekstresinin sıçanlarda kemik mineral yoğunluğunda iyileştirme yaptığı belirlenmiştir (Arbabzadregan *ve ark.*, 2019). Atkuyruğunun kan şekerini düşürücü etkisini araştırmak üzere streptoztosin ile diyabet oluşturulan sıçanlara 50, 100 ve 200 mg/kg atkuyruğu ekstresi 6 hafta süre ile deri altına (intraperitoneal) verilmiştir. Bu süre sonunda 100 mg/L dozun sıçanlarda kan şekerini düşürdüğü ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği belirlenmiştir (Hegedüs *ve ark.*, 2020).

In vitro olarak antienflamatuvar kapasitesi belirlenen atkuyruğu ekstresinin romatoit artrit hastası 60 bireyde enflamasyon parametrelerinden TNF-*a*'yı azalttığı ve IL-10'u artırdığı belirlenmiş ve antienflamatuvar ajan olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Jiang, 2014).

Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, 36 sağlıklı gönüllüye günde 3 kez 300 mg standardize atkuyruğu ekstresi (% 0,026 total flavonoit içeren kuru ekstre) 10 gün süre ile verilmiştir. Günde

25 mg hidroklorotiazid alan bireylerle yapılan karşılaştırmada diüretik etkide bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir (Carneiro *ve ark.*, 2014).

Carneiro *ve ark.*, çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak planladıkları bir diğer çalışmada atkuyruğunun kan basıncı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 58 yüksek tansiyon hastasında yine günde 3 kez 300 mg dozda alınan standardize atkuyruğu ekstresinin 3 ay sonunda bireylerin sistolik ve diyastolik kan basıncını hidroklorotiazid ile karşılaştırmalı olarak düşürdüğü saptanmıştır (Carneiro *ve ark.*, 2022).

Yüksek oranda silikon (silisyum bileşiği) içeren atkuyruğu çayı diüretik etkisi nedeniyle enflamasyonlu hastalarda kullanılmıştır. Diüretik olarak kullanılan atkuyruğunda yüksek oranda bulunan silisyum ve silikatların birikme kapasitesini belirlemek amacıyla sağlıklı 12 gönüllü üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, bireylere 36 saatte bir litre 10, 200 ve 750 mg/L silikon içeren atkuyruğu çayları verilmiştir. Bireylerin kan ve idrar analizlerinde silikon birikmesinin olmadığı görülmüştür. 750 mg/L dozun diyareye neden olduğu tespit edilmiş ve 200 mg/L atkuyruğu çayının en iyi tolere edilen doz olduğu tespit edilmiştir (Waterstradt *ve ark.*, 2022).

Plasebo kontrollü bir çalışmada %3 atkuyruğu ekstresi içeren bir pomat 10 gün süre ile her 12 saatte bir yara üzerine sürülmüştür. Bu süre sonunda ödem, ekimoz ve kızarıklıkların kaybolduğu görülmüştür (Asgharikhatooni *ve ark.*, 2015).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Atkuyruğu dallarının sulu etanollü ekstreleri CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerinde zayıf inhibisyon gösterdiğinden ilaçların etki ve yan etkilerini değiştirebilir (webmd.com; Williamson *ve ark.*, 2009). Diüretik etkisinden dolayı elektrolit dengesi bozukluklarına ve potasyum kaybına sebep olacağından atkuyruğu ile birlikte alınan kalp glikozitleri ile de toksik etkiler oluşur (drugs.com). Analjezik olarak ve böbrek taşı düşürmek amacıyla tüketilen atkuyruğu preparatları diüretik etkisine bağlı olarak HIV hastası iki vakada kullanılan antiretroviral ilaçların atılımını artırdığı ve etkilerinin azaldığı belirlenmiştir. Revers transkriptaz inhibitörü olan antiretroviral ilaçlarda görülen farmakokinetik etkileşimin daha ileri araştırmalarla kanıtlanması gerekir (Cordova *ve ark.*, 2017). Aynı şekilde lityum preparatlarının atılımının artmasına

bağlı olarak kanda lityum eksikliği sonucu etkinin görülebilmesi için yüksek dozda verilen lityumun toksisiteye neden olduğu tespit edilmiştir (drugs.com; webmd.com; verywellhealth.com). Bitkinin kan şekerini düşürücü etkisine bağlı olarak, antidiyabetik ilaçlar ile birlikte alındığında kan şekeri düzeyinin daha fazla düşmesi ve hipoglisemi riskinin oluşabileceği de gözardı edilmemelidir (drugs.com; EMA Monographs, 2016).

Atkuyruğu ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Aditif etkileşim	Potasyum kaybı (hipokalemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Hidroklorotiyazid	Aditif etkileşim	Potasyum kaybı (hipokalemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Klorotiazit	Aditif etkileşim	Potasyum kaybı (hipokalemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	Belirtilmemiş	Potasyum kaybı (hipokalemi), kalp çarpması, digoksin toksisitesi	drugs.com; verywellhealth.com
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			

Lityum	İlacın atılımı artar, etki için yüksek doz kullanımı sonucu kandaki düzeyi artar	Lityum toksisitesi	rxlist.com; verywellhealth.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Belirtilmemiş	Nöbetlerde artma	Drugs.com
Sistemik Antiviral İlaçlar (Revers Transkriptaz İnhibitörleri)			
Efavirenz	İlacın atılımında artma	İlacın etkisi azalır	Cordova *ve ark.*, 2017; drugs.com; verywellhealth.com
Lamivudin	İlacın atılımında artma	İlacın etkisi azalır	Cordova *ve ark.*, 2017; drugs.com; verywellhealth.com
Tenofovir	İlacın atılımında artma	İlacın etkisi azalır	Cordova *ve ark.*, 2017; drugs.com; verywellhealth.com
Zidavudin	İlacın atılımında artma	İlacın etkisi azalır	Cordova *ve ark.*, 2017; drugs.com; verywellhealth.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Aditif etkileşim	İnsülin direncinde artış, kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)	rxlist.com; verywellhealth.com

Glipizid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Pioglitazon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)	rxlist.com; verywellhealth.com
Rosiglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)	rxlist.com; verywellhealth.com

[1]*Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2]*Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

SONUÇ

Atkuyruğu diüretik olarak ve kan şekeri düzeyini düşürmek amacıyla kullanılır. Antidiyabetik ilaçlarla birlikte tüketildiğinde kan şekeri çok fazla düşeceğinden hipoglisemi riskine karşı kanda şeker düzeyi kontrol edilmelidir. Atkuyruğu idrar söktürücü etkisine bağlı olarak diüretikler ile etkileşim göstermekte ve ilaçların (lityum preparatları, antiretroviral ilaçlar) atılımını artırmakta olup, potasyum kaybına neden olacağından kalp ve böbrek hastaları kullanmamalıdır. Uzun süreli kullanımlarda tiamin (B_1 Vitamini) yetersizliğine neden olur (Henderson *ve ark.*, 1952). Karışım bitki çaylarında bulunan ve yaygın olarak tüketilen atkuyruğu üzerinde klinik çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle hamilelik, emzirme dönemlerinde ve 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez (EMA Monographs, 2016; titck.gov.tr).

Kaynaklar

- Agustin-Ubide, M.P., Martinez-Cocera, C., Alonso-Llamazares, A., Robledo, T., Lombardero, M., Dominguez, J., Carballo, M.A. 2004. Diagnostic approach to a naphylaxis by carrot, related vegetables and horsetail (*Equisetum arvense*) in a homemaker. *Allergy* 59,786-787. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00321.x.
- Al-Snafi, A.E. 2017. The pharmacology of *Equisetum arvense*- A review. *IOSR J. Pharmacy* 7(2), 31-42.
- Arbabzadegan, N., Moghadamnia, A.A., Kazemi, S., Nozari, F., Moudi, E.,

Haghanifar, S. 2019. Effect of *Equisetum arvense* extract on bone mineral density in Wistar rats via digital radiography. *Caspian J. Int. Medi.* 10(2), 176-182. doi: 10.22088/cjim.10.2.176.

- Asgharikhatooni, A., Bani, S., Hasanpoor, S., Mohammad Alizade, S., Javadzadeh, Y. 2015. The effect of *Equisetum arvense* (horse tail) ointment on wound healing and pain intensity after episiotomy: a randomized placebo-controlled trial. *Iran Red Crescent Med. J.* 17(3), e25637.26019907.
- Ayaz, F., Küçükboyacı, N., 2017. *Equisetum arvense* - Atkuyruğu, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Carneiro, D.M., Freire, R.C., Honório, T.C., Zoghaib, I., Cardoso, F.F., Tresvenzol, L.M., de Paula, J.R., Sousa, A.L., Jardim, P.C., da Cunha, L.C. 2014. Randomized, double-blind clinical trial to assess the acute diuretic effect of *Equisetum arvense* (Field Horsetail) in healthy volunteers. *Evid.- Based Complement. Alternat. Med.* 2014, Article ID. 760683. doi: 10.1155/2014/760683.
- Carneiro, D.M., Jardim, T.V., Araújo, Y.C.L., Arantes, A.C., de Sousa, A.C., Barroso, W.K.S., Sousa, A.L., Cruz, A.C., da Cunha, L.C., Jardim, P.C.B.V. 2022. Antihypertensive effect of *Equisetum arvense* L.: A double-blind, randomized efficacy and safety clinical trial. *Phytomed.* 99, Article ID. 153955. doi: 10.1016/j.phymed.2022.153955.
- Cordova, E., Morganti, L., Rodriguez, C. 2017. Possible drug-herb interaction between herbal supplement containing horsetail (*Equisetum arvense*) and antiretroviral drugs: Report of 2 cases. *J. Int. Assoc. Prov. AIDS Care (JIAPAC).* 16(1), 11-13. doi: 10.1177/2325957416680295.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- drugs.com/npp/horsetail.html
- EMA Monographs. 2016. EMA/HMPC/278089/2015. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)-Assessment report on *Equisetum arvense* L., herba Final.
- Fabre, B., Geay, B., Beaufils, P. 1933. Thiaminase activity in *Equisetum arvense* and its extracts. *Plant Med. Phytother.* 26, 190-197.
- Gründemann, C., Lengen, K., Sauer, B., Garcia-Käufer, M., Zehl, M., Huber, R. 2014. *Equisetum arvense* (common horsetail) modulates the function of inflammatory immunocompetent cells. *BMC Complement. Alternat. Med.* 14(1), Article ID. 283. doi:10.1186/1472-6882-14-283.

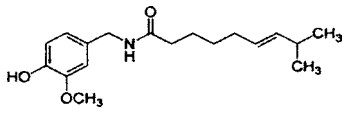
- Hegedűs, C., Muresan, M., Badale, A., Bombicz, M., Varga, B., Szilágyi, A., Sinka, D., Bácskay, I., Popoviciu, M., Magyar, I., Szarvas, M.M., Szőllősi, E., Németh, J., Szilvássy, Z., Pallag, A., Kiss, R. 2020. Activation by *Equisetum arvense* L. (Horsetail) modulates insulin sensitivity in streptozotocin induced diabetic rats. *Molecules* 25(11), Article ID. 2541. doi: 10.3390/molecules25112541.
- Henderson, J.A., Evans, E.V., McIntosh, R.A. 1952. The antithiamine action of *Equisetum. J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 120, 375-378.
- Jiang, X., Qu, Q., Li, M., Miao, S., Li, X., Cai, W. 2014. Horsetail mixture on rheumatoid arthritis and its regulation on TNF-α and IL-10. *Pak. J. Pharm. Sci.* 27(6 Suppl.), 2019-2023.
- Makia, R., Al.sammarrae, K.W., Al-Halbosiy, M.M.F., Mohammed H Al-Mashhadani, M.H. 2022. Phytochemistry of the genus Equisetum (*Equisetum arvense*). *GSC Biol. Pharm. Sci.*, 18(2), 283-289.
- Mimica-Dukic, N., Simin, N., Cvejic, J., Jovin, E., Orcic, D., Bozin, B. 2008. Phenolic compounds in field horsetail (*Equisetum arvense L.*) as natural antioxidants. *Molecules.* 13(7), 1455-1464. doi: 10.3390/molecules13071455.
- Piekos, R., Paslawska, S. 1975. Studies on the optimum conditions of extraction of silicon species from plants with water. I. *Equisetum arvense* L. Herb. *Planta Med.* 27(2), 145-150. doi: 10.1055/s-0028-1097776.
- rxlist.com/horsetail/supplements.htm
- Sudan, B.J. 1985. Seborrhoeic dermatitis induced by nicotine of horsetails (*Equisetum arvense* L.). *Contact Dermatitis* 13, 201-202.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/EquisetumarvenseL._18854d9c-b7fa-43aa-b7fa-97051497a1fa.pdf
- Vimokesant, S., Kunjara, S., Rungruangsak, K., Nakornchai, S., Panijpan, B. 1982. Beriberi caused by antithiamin factors in food and its prevention. *Ann. NY Acad. Sci.* 378, 123-136. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb31191.x.
- Waterstradt, A., Winker, M., Zimmermann-Klemd, A.M., Devi, S., Lederer, A.K., Huber, R., Gründermann, C. 2022. Silicon resoption from *Equisetum arvense* tea-A randomized, three-armed pilot study. *Planta Med.* 88(14), 1360-1368. doi: 10.1055/a-1643-5493.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-843/horsetail
- verywellhealth.com/horsetail-4692253
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).

Biber
Capsicum annuum L.

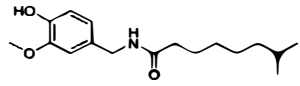
Biber (*Capsicum annuum* L.; Capsicum, Paprika, Pepper), Solanaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Meksika ve Orta Amerika ülkelerinde doğal olarak yetişmekle birlikte, dünyanın ılıman bölgelerinde kültürü de yapılmaktadır. Ülkemizde Kahramanmaraş, Kayseri ve Bursa illerinde yetiştirilir (Baytop, 2021). Biber bitkisinin çok sayıda varyete ve kültür formu vardır. Halk arasında tat özelliklerine göre tatlı biber, acı biber; renk özelliklerine göre yeşil biber, kırmızı biber gibi isimlerle bilinir veya Arnavut biberi, kıl biber gibi çeşitleri vardır (Bozokalfa *ve* Eşiyok, 2010). Bitkinin meyveleri drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kahraman, 2017).

Capsicum annuum meyveleri zengin bir C vitamini, provitamin A ve kalsiyum kaynağıdır. Yapısındaki ana bileşikler karotenoitler (α-karoten, *cis*-β-karoten), tokoferol ve kapsaisinoitlerdir (kapsaisin, nordihidrokapsaisin, homodihidrokapsaisin, dihidrokapsaisin ve homokapsaisin) (Imran *ve ark.* 2018; Kim *ve ark.*, 1997).

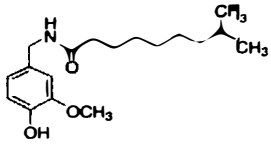
Ayrıca flavonoitler (mirsetin, kersetin, apigenin, luteolin, naringenin-7-glukozit, kersetin-3-*O*-ramnozit dimer, kemferol-3-*O*-glukozit, kemferol-3-*O*-rutinozit, kersetin-3-rutinozit) ve bitki asitleri (kafeik asit ve glikozit dimeri) yer alır (Koo *ve ark.*, 2001; Xin *ve ark.* 2014). Kapsaisinoitlerden kapsaisin ve dihidrokapsaisin meyvelerdeki ana bileşenler olarak kabul edilirler (Şekil 1).



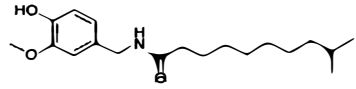
Kapsaisin



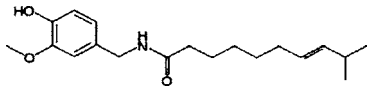
Norhidrokapsaisin



Dihidrokapsaisin



Homodihidrokapsaisin



Homokapsaisin

Şekil 1. Biber (*Capsicum annuum* L.) meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Yeşil ve kırmızı biberlerdeki kapsaisin içeriği %0,1-1 arasında değişmektedir (Hayman *ve* Kam 2008). Geleneksel olarak dahilen iştah açıcı, idrar artırıcı, sindirim ve dolaşıma yardımcı olmak amacıyla, haricen kızartıcı ve kan toplayıcı etkileri için kullanılır (Baytop, 2021; Boon *ve* Smith, 2004; Kahraman, 2017). Haricen romatizma ağrılarında, yakıcı ve kan toplayıcı olarak kullanılır. İlaç şekilleri kas ağrılarının hafifletilmesi için kullanılmaktadır. Omuz, kol ve sırt bölgesinin ağrılı kas spazmlarında yararlıdır. Meyvelerden elde edilen kapsaisin maddesini taşıyan ilaç şekilleri nöropati, sedef, osteoartrit ve zona gibi rahatsızlıklar süresince gelişen ağrılarda yakı (yumuşak ekstre) ve yarı-katı ilaç şekilleri halinde haricen kullanılır (Demirezer *ve ark.* 2022).

Yüksek yağ ve karbonhidrat içerikli diyetlerde biberin enerji metabolizması üzerindeki etkisi 22-30 yaş arası, 13 kadın denek üzerinde incelenmiştir. Deneklere yağlı, yağlı ve biberli, karbonhidratlı, karbonhidratlı ve biberli diyetler verilmiştir. Biber ilavesinin özellikle yağlı diyetten sonraki termojenez (vücudun metabolik hızını artırarak veya titreyerek ekstra ısı enerjisi üretebilme reaksiyonu) ve lipit oksidasyonunu (yağ asitlerinin mitokondride 2 karbonlu ünitelere parçalanarak yıkıma uğraması, enerji ihtiyacının karşılanmasında çok önemli olan bir ana metabolik yoldur) artırdığı, karbonhidrat oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar yaş ortalaması 21,6 olan 15 erkek denek ve 18-23 yaş arası 8 erkek denek

üzerinde yapılan çalışmalarda da alınmıştır. Elde edilen sonuçlar sonuçlar dinlenme ve egzersiz durumunda, biberin karbonhidrat metabolizmasını artırdığını göstermektedir (Lim *ve ark.*, 1997; Yoshioka *ve ark.*,1995,1998).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, *Capsicum annuum* yakısının nonspesifik (bilinen bir nedeni olmayan) bel ağrısı üzerindeki etkisi, 3 hafta boyunca, 154 hastada denenmiştir. *Capsicum* grubunun hedef kriterlere ulaşma oranı (%60,8) plasebo grubuna göre (%42,1) daha başarılı bulunmuştur (Keitel *ve ark.*, 2001). Bir başka çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, 3 hafta sonunda *Capsicum* yakı ile birleşik ağrı alt puanı %42, plasebo grubunda ise %31 oranında düşmüştür. Uygulamaya cevap verme oranı *Capsicum* için %67, plaseboda ise %49 olarak bulunmuştur (Frerick *ve ark.*, 2003).

C. annuum tozunun inhalasyonu immünoglobulin E (IgE)-aracılı reaksiyona yol açabilir. Daha önceden çeşitli alerjenlere karşı hassasiyeti olan bir hastada, *C. annuum* baharatının solunmasının kısa süreli astım benzeri reaksiyona yol açtığı belirtilmiştir (Sastre *ve ark.*,1996). Kapsaisinoitler mukozal membranlarda kuvvetli irrite edici etki gösterirler (The ABC Clinical Guide to Herbs, 2003). Bu nedenle biber ürünlerinin harici kullanımları deride hasara neden olabilir. Ürünler kesik, yaralı ya da egzamalı cilde uygulanmamalıdır. Bir gösteri sırasında, güvenlik güçlerinin uyguladığı *C. annuum* reçine spreyine maruz kalarak hastaneye başvuran 81 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede, 45 hastada göz yanması ve 36 hastada konjunktivit gözlenmiştir. Ayrıca dermal yanma ve eritem gibi dermal reaksiyonlar da gözlenmiştir (Watson *ve ark.*, 1996). Plaster veya yarı-katı dozaj formlarının kullanımında, nadir durumlarda, deride aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar görülebilir. Biber meyvelerinden hazırlanan yakı ve yarı-katı ilaç şekilleri güvenlik ve etkinlik verileri yeterli olmadığı için 18 yaşın altındaki gençlerde ve çocuklarda kullanılmamalı; göz çevresi ve mukoz membranlara uygulanmamalıdır. Biber ürünleri ile yapılan tedaviler esnasında güneş veya infrared radyasyon, ısıtma yastığı ve sıcak su gibi ilave ısı kaynakları uygulamamalıdır (EMA/HMPC Monographs, 2015).

Biberin İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

100 mg/g düzeyde kapsaisin içeren *Capsicum annuum* ekstresinin akut ve kronik uygulanmasının, aspirin (asetilsalisilik asit) ve salisilik asitin biyoyararlanımına olan etkisi farelerde araştırılmıştır. Buna göre,

ekstrenin 100 mg/kg dozda tek seferlik uygulamasında kan aspirin düzeyi değişmeden kalırken, salisilik asit biyoyararlanımı kontrol grubuna göre %44 azalmıştır. Ekstrenin 300 mg/kg dozda tek seferlik alımında kan aspirin düzeyi belirlenememiş, fakat salisilik asit biyoyararlanımı %59 azalmıştır. 4 hafta boyunca günlük 100 ve 300 mg/kg dozda tek seferde verilen ekstreler sonucunda, salisilik asit biyoyararlanımı sırasıyla %63 ve %76 oranlarında azalmıştır (Cruz *ve ark.*, 1999). Plaster veya yarı-katı dozaj formları, perfüzyonu artıran ve cilt kızarıklığına sebep olan topikallerle aynı uygulama bölgesinde kullanılmamalıdır. Aynı uygulama alanında kullanılan diğer ürünlerle olan etkileşimler, plaster kullanmayı bıraktıktan sonra 12 saate kadar oluşabilir (EMA/HMPC Monographs, 2015).

Yapılan bir çalışmada biber ekstrelerinin CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP1A2 izoenzimlerini saf bileşik kapsaisine göre daha yüksek oranda inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Ekstrelerin daha yüksek enzim inhibisyon potansiyeline sahip olmaları, ekstredeki diğer bileşenlerin varlığından kaynaklanan sinerjistik etkileşim ile ilişkili olabileceği yorumlanmıştır (Pandit *ve ark.*, 2012). Buradan hareketle biber ilaç formlarının CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP1A2 substratı ilaçlarla etkileşebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Kapsaisinin İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Kapsaisin (*trans*-8-metil-N-vanilil-6-nonenamit), acı biberlerin acı keskin tadından sorumlu ana bileşendir. Bununla birlikte kapsaisin ve klinik olarak kullanılan ilaçlar arasındaki metabolik etkileşimler hakkında çok az şey bilinmektedir. Bilimsel olmayan bazı sitelerde kapsaisinin simetidin, famotidin, ranitidin, omeprazol ve esomeprazol gibi ilaçların etkisini azaltarak mide asidinde artışa neden olabileceği; aspirinin ağrıyı hafifletme etkinliğini azaltabileceği ve aspirine bağlı kanama riskini artırabileceği; bazı kan sulandırıcı ilaçlar (varfarin, heparin vd.) ve tıbbi bitkiler (ginkgo, zencefil, ginseng, sarımsak) ile ilişkili kanama riskini artırabileceği; düzenli biber kullanımının astım tedavisinde kullanılan teofilinin emilimini toksik seviyelere çıkarabileceği belirtilse de bu konularda kanıta dayalı yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Aşağıda kapsaisin ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* bazı çalışmalara da yer verilmiştir.

Yapılan bir *in vitro* çalışmada, kapsaisin bileşiğinin karaciğer mikrozomal sitokrom P450 3A4 aracılı *midazolam 1'-hidroksilaz* aktivitesi

üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirilmiş ve kapsaisinin CYP3A4 aktivitesini inhibe ettiği ve 21,5 µmol/L'de ilacın aktivitesinin %50'sini kaybettiği gözlenmiştir (Takanohashi, 2010).

Bir başka çalışmada, kapsaisinin bir dizi CYP450 enziminin aktivitelerini inhibe ettiği; CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 için güçlü, CYP2D6 için zayıf inhibitör etkili olduğu tespit edilmiştir (Shamsi, 2017).

Kapsaisinin CYP3A substratı ve önemli bir kolesterol düşürücü ilaç olan simvastatinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sıçanlarda araştırılmıştır. Bir hafta boyunca kapsaisin ile beslenen sıçanlara tek doz simvastatin uygulandığında, simvastatinin biyoyararlanımının azaldığı tespit edilmiştir. Kronik olarak yüksek dozda kapsaisin alımının sıçanlarda simvastatinin biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltacağını göstermektedir (Zhai *ve ark.,* 2013a).

Dar terapötik indekse sahip bir antikanser ajanı olan irinotekan, kapsaisin tarafından modüle edilen birkaç enzim veya taşıyıcı tarafından atılıma tabi tutulur. Kapsaisin-ilaç etkileşimleri *in vitro, in situ* ve *in vivo* yöntemlerle araştırılmıştır. 3 mg/kg dozda sıçanlarda yapılan 7 günlük kapsaisin tedavisinden sonra kapsaisin metabolitinin irinotekanın biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlar, oluşan kapsaisin metabolitinin çeşitli aşamalarda çoklu enzimleri ve taşıyıcıları etkileyerek, toksisiteyi önemli ölçüde artıracağını göstermiştir (Wang *ve ark.,* 2018).

Cilt üzerinde kapsaisin kreminin kullanılması, kan basıncını düzenlemek için kullanılan ACE inhibitörleriyle ilişkili öksürük riskini artırabilir. Bu nedenle kaptopril, enalapril ve lisinopril gibi ACE inhibitörleri alan kişiler, bu tür preparatları kullanmadan önce hekimlerine bilgi vermelidir (Hakas, 1990).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada kapsaisinin siklosporin A'nın farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 7 gün düşük veya orta dozda kapsaisin verilmesi sonrası siklosporin A'nın kandaki konsantrasyonunun önemli ölçüde değişmediğini, yüksek dozda kapsaisin verilmesi sonrası ilacın kandaki konsantrasyonunun değiştiği, toplam klirensinin azaldığı ve biyoyararlanımının önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. Bu sırada, karaciğer ve bağırsakta P-gp ve CYP3A1/2, hem mRNA hem protein seviyeleri de düşmüştür. Bu sonuçlar, yüksek dozlarda kapsaisin'in kronik alımının, sıçanlarda Siklosporin A'nın biyoyararlanımını önemli ölçüde artıracağını göstermiştir (Zhai *ve ark.,* 2013b).

Kapsaisinin P-gp substratları olan ilaçlarla birlikte uygulanması, bu

tür ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabileceği belirtilmiştir (Tsukura *ve ark.*, 2007).

Biber ile ilaçlar arasındaki etkileşimler v etkileşim sonuçları Tablo 1'de; kapsaisin ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Biber (*Capsicum annuum* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Belirtilmemiş	Öksürük	Fugh-Berman, 2000; Hakas, 1990
Lisinopril	Belirtilmemiş	Öksürük	Fugh-Berman, 2000; Hakas, 1990
Kaptopril	Belirtilmemiş	Öksürük	Fugh-Berman, 2000; Hakas, 1990
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofillin	İlacın emilimi ve biyoyararlanımı artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Bouraoui *ve ark.*, 1986; Fugh-Berman, 2000

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

Tablo 2. Kapsaisin ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Immunsupresif Ajanlar			
Siklosporin A	İlacın biyoyararlanımı artar Toplam klirensi (atılımı) azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Xue-jia *ve ark.*, 2013b
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Belirtilmemiş	Öksürük	Fugh-Berman, 2000; Hakas, 1990
Lisinopril	Belirtilmemiş	Öksürük	Fugh-Berman, 2000; Hakas, 1990
Kaptopril	Belirtilmemiş	Öksürük	Fugh-Berman, 2000; Hakas, 1990
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
İrinotekan	İlacın biyoyararlanımı artar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Wang *ve ark.*, 2018
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			

Simvastatin	İlacın biyoyararlanımı azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Zhai *ve ark.*, 2013a
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	CYP3A4 inhibisyonu (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Takanohashi, 2010

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

SONUÇ

Biber gıda olarak makul dozlarda tüketildiğinde genel olarak ciddi yan etkilere neden olmaz. Bununla beraber literatürde nadiren de olsa yan etki görüldüğüne dair bazı veriler yer almaktadır.

Biber ekstresi içeren bazı ürünler haricen romatizma ağrılarında, yakıcı ve kan toplayıcı olarak, kas ağrılarının hafifletilmesi için kullanılır. Toksik dozları, termoreseptörlerin etkilenmesiyle hipotermiye neden olur. Uzun süre yüksek doz alınması durumunda kronik gastrit, böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları ve nörotoksik etkiler ortaya çıkar. Zehirlenme durumu semptomatik tedaviyi gerektirir (Hamdy, 2007).

Biber meyvelerinin farmakokinetik değerlerine ve ilaç etkileşimlerine ait çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Literatürdeki kaynaklar incelendiğinde, daha çok biberin içerdiği bir madde olan kapsaisin ile ilgili ilaç etkileşimlerine ait bilgilere rastlanmaktadır. Bu konuda da yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu nedenle biberin ilaçlarla etkileşimleri konusunda tam bir yargıya varmak ve taşıdığı bileşenlerin vücuttaki metabolizasyonlarına ve ilaçlarla etkileşimlerine dair sağlıklı bir yorum yapmak mümkün olamamaktadır. Bu yetersizlikler nedeniyle ilaç kullanan hastaların eş zamanlı biber ve

kapsaisin içeren ürünleri kullanmaları durumunda, tüm sağlık uzmanlarının ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olmaları; hastalarını muhtemel etkileşimler konusunda uyarmaları ve dikkatle izlemeleri önemlidir.

Kaynaklar

- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Boon, H., Smith, M. 2004. Capsicum, in: The Complete Natural Medicine Guide to the 50 Most Common Medicinal Herbs. Robert Rose Company, Ontario. (ISBN: 978-0778800811).
- Bouraoui, A., Toum, A., Bouchoucha, S. 1986. Influence de l'alimentation épicéé et piquante sur l'absorption de la théophylline. *Thérapie,* 41, 467-471.
- Bozokalfa, M.K., Eşiyok, D. 2010. Biber (*Capsicum annuum* L.) aksesyonlarında genetik çeşitliliğin agronomik özellikler ile belirlenmesi. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 47(2), 123-134.
- Cruz, L., Castaneda-Hernandez, G., Navarrete, A. 1999. Ingestion of chili pepper (Capsicum annuum) reduces salicylate bioavailability after oral asprin administration in the rat, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 77, 441-446.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- EMA/HMPC/674139/2013 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2015. European Union herbal monograph on *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus.
- Frerick, H., Keitel, W., Kuhn, U., Schmidt, S., Bredehorst, A., Kuhlmann, M. 2003. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain.* 106, 59-64.
- Fugh-Berman, A., 2000. Herb-drug interactions. *The Lancet*, 335, 9198, 134-138.
- Hakas, J.F. 1990. Topical capsaicin induces cough in patient receiving ACE inhibitor. *Ann. Allergy,* 65(4), 322-323. PMID: 2221491.
- Hamdy, E. 2007. *PDR for Herbal Medicines* 4th Edition Thomson Healthcare Inc. Montvale.
- Hayman, M., Kam, P.C.A., 2008. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 19, 338-343.
- Imran, M., Butt, M.S., Suleria, H.A.R. 2018. *Capsicum annuum* bioactive compounds: Health promotion perspectives, in: Mérillon, J.M., Ramawat, K. (Eds.) *Bioactive Molecules in Food. Reference Series in Phytochemistry.* Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-54528-8_47-1. (ISBN: 978-3-

319-78030-6).

- Kahraman, Ç. 2017. *Capsicum annuum* - Biber, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "FFD Monografları - Tedavide Kullanılan Bitkiler", 3. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6)
- Keitel, W., Frerick, H., Kuhn, U., Schmidt, U., Kuhlmann, M., Bredehorst, A. 2001. Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain, *Arzneimittelforschung,* 51, 896-903.
- Kim, S., Kim, YH., Lee, ZW., Kim, BD., Ha, KS. 1997. Analysis of chemical constituents in fruits of red pepper (*Capsicum annuum* L. cv. Bugang), *Hanguk Wonye Hakhoe Chi*, 38, 384-390.
- Koo, H.M., Suhaila, M. 2001. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants, *J. Agric. Food Chem.* 49, 3106-3112.
- Lim, K., Yoshioka, M., Kikuzato, S., Kiyonaga, A., Tanaka, H., Shindo, M., Suzuki, M. 1997. Dietary red pepper ingestion increases carbohydrate oxidation at rest and during exercise in runners, *Med. Sci. Sports Exer.* 29, 355-361.
- Pandit, S., Mukherjee, P. K., Mukherjee, Gajbhiye, R., Venkatesh, M., Ponnusankar, S., Bhadra S. 2012. Cytochrome P450 inhibitory potential of selected Indian spices — possible food drug interaction. *Food Res. Int.* 45, 69-74.
- Sastre, J., Olmo, M., Novalvos, A., Ibañez, D., Lahoz, C. 1996. Occupational asthma due to different spices, *Allergy*, 51, 117-120.
- Shamsi, S. Tran, H., Tan, R.S.J., Tan, Z.J., Lim, L.Y. 2017. Curcumin, Piperine, and Capsaicin: A comparative study of spice-mediated inhibition of human cytochrome P450 isozyme activities. *Drug Metab. Dispos.* 45 (1), 49-55. doi: 10.1124/dmd.116.073213.
- Takanohashi, T., Isaka, M., Ubukata, K., Mihara, R., Bernard, B.K. 2010. Studies of the toxicological potential of capsinoids, XIII: Inhibitory effects of capsaicin and capsinoids on cytochrome P450 3A4 in human liver microsomes. *Int. J. Tox.* 29, 2. doi: 10.1177/1091581809360282.
- *The ABC Clinical Guide to Herbs*, American Botanical Council, 1st ed., Teksas, (2003).
- Thomas, B.V., Schreiber, A.A., Weisskopf, P.C. 1998. Simple method for quantitation of capsaicinoids in peppers using capillary gas chromatography, *J. Agric. Food Chem.* 46, 2655-2663.
- Tsukura, Y., Mori, M., Hirotani, Y., Ikeda, K., Amano, F., Kato, R., Ijiri, Y., Tanaka, K., 2007. Effects of capsaicin on cellular damage and monolayer permeability in human intestinal Caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 30, 1982-1986.
- Wang, N., Zhu, C., Zhang, X., Zhai, X., Lu, Y. 2018. Food–drug interac-

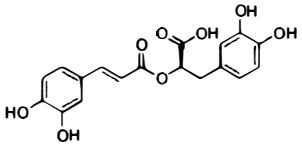
tions involving multiple mechanisms: A case study with effect of capsaicin on the pharmacokinetics of Irinotecan and its main metabolites in rat, *J. Funct. Foods*, 40, 292-298.

- Watson, W.A., Stremel, K.R., Westdorp, E.J. 1996. Oleoresin capsicum (CAP-STUN) toxicity from aerosol exposure. *Ann. Pharmacother.* 30(7-8), 733-735. doi:10.1177/106002809603000704
- Xin, X., Fan, R., Gong, Y., Yuan, F., Gao, Y. 2014. On-line HPLC-ABTS (center dot+) evaluation and HPLC-MSn identification of bioactive compounds in hot pepper peel residues, *Eur. Food. Res. Technol.* 238, 837-844.
- Yoshioka, M., Lim, K., Kikuzato, S., Kiyonaga, A., Tanaka, H., Shindo, M., Suzuki, M. 1995. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 41, 647-656.
- Yoshioka, M., St-Pierre, S., Suzuki, M., Tremblay, A. 1998. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br. J. Nutr.* 80, 503-510.
- Zhai, X.J., Chen, J.G., Liu, J.M., L., Shi, F., Lu, Y.N. 2013a. Food–drug interactions: Effect of capsaicin on the pharmacokinetics of simvastatin and its active metabolite in rats. *Food Chem. Toxicol.* 53, 168-173.
- Zhai, X.J., Z., Shi, F., Chen, F., Lu, Y.N. 2013b. Capsaicin pretreatment increased the bioavailability of cyclosporin in rats: Involvement of P-glycoprotein and CYP 3A inhibition, *Food Chem. Toxicol.* 62, 323-328. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.068.

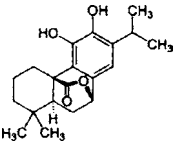
Biberiye
Rosmarinus officinalis L.

Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L., Rosemary), Lamiaceae familyasına kayıtlı, yaprak dökmeyen, sık dallı yüksek bir çalıdır. Ülkemizde genel olarak biberiye adıyla tanınan bitki bazı yörelerde kuş dili olarak da bilinir. Akdeniz ülkeleri ile Batı ve Güney Anadolu'da doğal olarak yetişir. Türkiye'de genellikle süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir (Baytop, 2021; Bruneton, 1995; Mill, 1982). Yaprakları çay şeklinde, uçucu yağ elde edilmesinde ve baharat olarak kullanılmaktadır. Bitkinin yaprakları veya yapraklarından distilasyon ile elde edilen uçucu yağ tıbbi amaçlarla kullanılır.

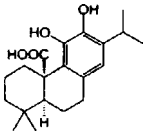
Yapraklarda ve uçucu yağının bileşiminde başlıca 1,8-sineol, kafur, borneol, α-terpineol, α-pinen, linalool yanında kafeoil türevleri (rozmarinik asit), fenolik diterpenler (karnosik asit, karnosol, rozmanol, rozmadial, epirozmanol, izorozmanol, rozmaridifenol, rozmarikinon, rozmakinon A, rozmakinon B, 12-metoksi-*trans*-karnosik asit, 12-metoksi-*cis*-karnosik asit, dimetilizorozmanol, sekohinokiol), triterpenler (betulin, betulinik asit, 23-hidroksibetulinik asit, mikromerik asit, oleanolik asit, ursolik asit), flavonoitler (diosmin, eriositrin, genkvanin, hesperidin, hispidulin 7-*O*-glukozit, izoskutellarein 7-*O*-glukozit, luteolin 3'-*O*-β-D-glukuronit, luteolin 3'-*O*-(4"-*O*-asetil)-β-D-glukuronit, luteolin 3'-*O*-(3"-*O*-asetil)-β-D-glukuronit, nepetin, nepitrin, sirsimaritin) ve salisilatlar yer almaktadır (Braun *ve* Cohen, 2015; Kuruüzüm-Uz, 2017).



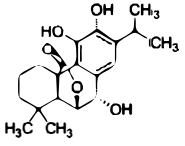
Rozmarinik asit



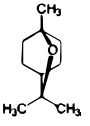
Karnosol



Karnosik asit



Rozmanol



1,8-Sineol



Kafur

Şekil 1. Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) yapraklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Yapraklar halk arasında dahilen tonik, kabızlıkta, sindirim sistemi uyarıcısı, safra artırıcı ve idrar söktürücü olarak; baş ağrısında, âdet sancısında, mide ağrısında, sara hastalığında, romatizmal ağrılarda, spazmlarda, sinirsel ajitasyonda, hafızayı iyileştirmede, sinirsel hastalıkları hafifletmede ve yorgunlukta kullanılır. Yapraklar haricen iltihaplı yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (Duke *ve ark.*, 2000; Heinrich *ve ark.*, 2006; Kuruüzüm-Uz, 2017; Yeşilada *ve ark.*, 1993). Biberiye yapraklarından çay (infüzyon, dekoksiyon) veya sıvı ekstre formunda yararlanıldığı gibi uçucu yağ ya da sıkılmış bitki suyu şeklinde de dahilen veya haricen kullanılır. Bitkinin çayı veya yaprakları hafif eklem ve kas ağrısı ile hafif dolaşım bozukluklarında banyo suyuna katılarak da kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2022a; EMA Monographs, 2010). Biberiyenin kozmetikte ve gıda teknolojisinde antioksidan koruyucu olarak kullanımı da bulunmaktadır (Bruneton, 1995). Yapılan preklinik çalışmalarda yaprakların, yapraklardan hazırlanan preparatların ve uçucu yağının antioksidan, antibakteriyel, antiülserojenik, antienflamatuvar, antispazmodik, hepatoprotektif, hipoglisemik, nöroprotektif, antiobezite ve antimutajenik etkileri saptanmıştır (De Oliveira *ve ark.*, 2019; Hamidpour *ve ark.*, 2017). Biberiye yaprağının, yaprak ekstresinin ve uçucu yağının güçlü antioksidan aktivitesinden major olarak rozmarinik asitin, karnosik asitin ve karnosolün sorumlu olduğu bilinmektedir (Begum *ve ark.*, 2013).

Biberiye ekstrelerinde bol miktarda bulunan karnosik asit ve diterpen türevlerinin *in vivo* adipogenezi inhibe eden bu maddeler nedeniyle antiobezite etki gösterdiği bulunmuştur (Braun *ve* Cohen, 2015; Romo Vaquero *ve ark.*, 2013; Wang *ve ark.*, 2007). Klinik çalışmalar da ise uçucu yağın mental konsantrasyonu artırdığı, kaygıyı (anksiyete) azalttığı ve kemoprotektif etkisinin bulunduğu gözlenmiştir.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Rozmarinik asit, gastrointestinal kanaldan ve deriden iyi emilir. Rozmarinik asidin sıçanlarda merhem (25 mg/kg, 50 cm^2) şeklinde topikal uygulanması sonucu mutlak biyoyararlanım %60 olmuştur (Ritschel *ve ark.*, 1989). Rozmarinik asit, bağırsak mikroflorası tarafından kafeik asit ve türevlerine metabolize edilir (Miyazawa *ve ark.*, 2002, 2003).

Biberiyenin bazı ilaçların aktivitesini etkileyebileceği bilinmektedir (Ulbricht *ve ark.*, 2010). Ancak *in vitro* olarak gösterilen bu etkiler klinik olarak kanıtlanmamıştır (Barceloux, 2008).

Biberiye, *in vitro* ve *in vivo* (fare) çalışmalarda önemli antitrombotik aktivite göstermiştir (Naemura *ve ark.*, 2008; Yamamoto *ve ark.*, 2005). Varfarin, aspirin ve klopidogrel gibi antikoagülan/anti-trombosit/kan sulandırıcı ilaçlarla etkileşebilir. Teorik olarak, eşzamanlı kullanım kanama riskini artırabilir.

Bitkiden hazırlanan ürünler lisinopril, fosinopril, kaptopril ve enalapril gibi yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşebilir. *In vitro* bir çalışmada, biberiyenin sulu ekstresinin anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe edebileceği gözlenmiştir (Kwon *ve ark.*, 2006). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda biberiye, elektrolitleri azaltarak idrar söktürücü etki göstermiştir (Haloui *ve ark.*, 2000; Pyevich *ve* Bogenschutz, 2001). Biberiyenin furosemit geçirgenliğini artırdığı *in vitro* çalışmalarda saptanmıştır (Laitinen *ve ark.*, 2004). Bu nedenle hidroklorotiyazit ve furosemit gibi diüretik ilaçlar ile etkileşebileceği düşünülmektedir. Biberiye diüretik etkisi nedeniyle manik depresyonda kullanılan lityumun vücutta toksik seviyelere ulaşmasına neden olabilir (Pyevich *ve* Bogenschutz, 2001). *In vitro* bir çalışmada biberiye ekstresinin, P-glikoprotein eksprese eden insan meme kanser hücrelerinde doksorubisin ve vinblastin dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanların birikimini artırdığı ve çoklu ilaç direncinin üstesinden gelinmesine yardımcı olduğu, ayrıca kemoterapötik ajanların etkisini artırdığı ka-

yıtlanmıştır. Bununla birlikte, biberiye P-glikoprotein içermeyen hücrelerde doksorubisin birikimini etkilememektedir (Nabekura *ve ark.*, 2009; Plouzek, 1999). Hayvanlar üzerinde yapılan diğer bazı araştırmalara göre, biberiye ekstresi hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayan deneklerde kan şekeri düzeylerini de artırmıştır (al Hader *ve ark.*, 1994; Bakirel *ve ark.*, 2008; Erenmemişoğlu *ve ark.*, 1997; Kwon *ve ark.*, 2006; Rau *ve ark.*, 2006). Biberiye demir emilimini azalttığından demir eksikliği riski taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Samman *ve ark.*, 2001). Biberiye potansiyel olarak siklosporin ile etkileşime girebileceğinden, bu ilacı alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Beaulieu, 2001). Biberiye yüksek düzeyde salisilat içerdiğinden, *in vitro* kanıtlara göre salisilat kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Swain *ve ark.*, 1985). Ayrıca *in vitro* kanıtlara göre, biberiye insan derisinde cilt geçirgenliğini ve aminofilinin perkütan emilimini artırabilir (Wang *ve ark.*, 2007). Çalışmalarda biberiye uçucu yağının siprofloksasin ile antagonistik etki gösterebileceği saptanmıştır (van Vuuren *ve ark.*, 2009).

In vitro araştırmalardan ve sıçanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, biberiyenin ve/veya karnosolün karaciğerde P450 enzimlerini, özellikle CYP2B, CYP 1A1, CYP 2B1/2 ve CYP 2E1'i seçici olarak indükleyebileceğini göstermiştir (Debersac *ve ark.*, 2001a,b; Dickmann *ve ark.*, 2012; Offord *ve ark.*, 1997; Raskovic *ve ark.*, 2015; Vemu *ve ark.*, 2021).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada biberiye uçucu yağı seçici olarak CYP izoenzimlerini ve özellikle CYP2B'yi indüklemiştir (Debersac *ve ark.*, 2001a). Uçucu yağın ana bileşeni 1,8 sineol CYP2B ve UGT enzimlerinin yıkım aktivitelerini artırır (Raskovic *ve ark.*, 2015). Biberiyenin suda çözünen ekstresi, hem CYP 1A1, 2B1/2, 2E1 izoenzimlerini hem de *glutatyon S-transferaz* (GST) (özellikle rGST A3/A5, M1 ve M2), *kinon redüktaz* ve UDP-*glukuronoziltransferaz*ı (UGT) artırırken, diklorometan ekstresi *glutatyon S-transferaz*, *kinon redüktaz* ve UGT'yi, özellikle UGT1A6'yı indükleyici bir etki göstermiştir (Debersac *ve ark.*, 2001a,b). Sıçan karaciğer mikrozomlarında UDP-*glukuroniltransferaz*ı, mikrozomal GSH *transferaz*ı ve sitokrom P450 sistemini (N-demetilasyon aktivitesi) inhibe ettiği saptanmıştır (Letelier *ve ark.*, 2009).

In vitro olarak yapılan bir çalışmada biberiye, P-glikoprotein aktivitesini inhibe etmiş ve çoklu ilaç direncinin tersine çevrilmesine neden olmuştur (Plouzek *ve ark.*, 1999). Bu konuda yapılmış detaylı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Biberiye ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Kodein	Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma ile varılan öngörü)	İlacın etkisinde artış	Raskovic *ve ark.*, 2015
Parasetamol	Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma ile varılan öngörü)	İlacın etkisinde artış	Raskovic *ve ark.*, 2015
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Piperasilin/ tazobaktam	Sinerjistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Posadzki *ve ark.*, 2012; Rafya *ve ark.*, 2022
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
5-Fluorourasil (5 FU)	Sinerjistik etkileşim, 5-FU'ya karşı dirençli hücrelerde TYMS[2] ve TK1[3] genlerinin modülasyonu ile (*In vitro* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Gonzalez-Vallinas *ve ark.*, 2013

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Ketorolak	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma ile varılan öngörü)	İlacın etkisinde artış	Beltrán-Villalobos *ve ark.*, 2017
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Demir	Gıda ile alınan demirin biyoyararlanımı azalır. (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kansızlık riskinde artış	Samman *ve ark.*, 2001
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
İlaç adı belirtilmemiş	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisinde artış	Posadzki *ve ark.*, 2012
Öksürük İlaçları (Opium Alkaloidleri ve Türevleri)			
Kodein	Bkz. **Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler** (Analjezik/ Antipiretikler)		
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar)			
İlaç adı belirtilmemiş	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisinde artış	Posadzki *ve ark.*, 2012

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *TYMS: Timidilat sentetaz*

[3] *TK1: Timidin kinaz 1*

SONUÇ

Biberiye, dahilen hazımsızlıkta ve mide-bağırsak sisteminin hafif spazmlarında, haricen hafif eklem ve kas ağrısı ile hafif dolaşım bozukluklarında kullanılır. Biberiyenin gıda olarak kullanılan miktarlarda tüketilmesi genellikle insanlar için güvenli olarak kabul edilmektedir. Fazla miktarda tüketilmesi, mide ve bağırsak iritasyonuna ile böbrek

hasarına neden olabilir. Allerjik kontakt dermatit ve astım gelişebilir (Lemiere *ve ark.*, 1996). Biberiye uçucu yağı, tahriş edici etkisini azaltmak için topikal uygulamadan önce mutlaka uygun bir taşıyıcı (sabit) yağ ile (örn. badem yağı, zeytinyağı vb.) seyreltilmelidir (Demirezer *ve ark.*, 2022a). Açık yarası ve büyük deri lezyonu olan, akut iltihabı ve ateşi bulunan, bazı dolaşım problemleri ve hipertansiyonu olan hastaların biberiye uçucu yağını içeren sıcak banyolar kullanmaktan kaçınması gerekir (EMA Monographs, 2010; ESCOP Monographs, 2003). Uçucu yağında bulunan monoterpen ketonlar konvülzan özelliktedir (Der-Marderosian *ve ark.*, 2005). Biberiye uçucu yağı nöbetlere veya epilepsiye yatkın kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Bir vaka raporunda hastada gözlenen nöbetler biberiye kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (Burkhard *ve ark.*, 1999). Halk arasında düşük yapıcı olarak kullanılması da göz önüne alındığında ve embriyotoksik etkiler nedeniyle hamile olan veya hamile kalmak isteyen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Lemonica *ve ark.*, 1996; Zhu *ve ark.*, 1998). Emzirme döneminde olanlar ile 18 yaşın altındaki gençler ve çocuklar kullanmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monographs, 2010). *In vitro* ve sıçanlarla yapılan çalışmaların sonuçları biberiyenin CYP450 izoenzimlerini, özellikle CYP2B, CYP1A1'i indükleyebileceğini öne sürdüğü için sitokrom P450 yolağından metabolize olan ilaçları alan hastalarda ve beraberinde salisilat ile antidiyabetik ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Biberiye ve ürünleri ile ilgili etkileşimler üzerinde yeterli kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- al Hader, A.A., Hasan, Z.A., Aqel, M.B. 1994. Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*. *J. Ethnopharmacol.* 43, 217-221.
- Barceloux, D.G. 2008. *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals*. John Wiley & Sons, New Jersey. (ISBN: 978-0-471-72761-3).
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Beaulieu, J.E. 2001. Herbal therapy interactions with immunosuppressive agents. *US Pharmacists*, 26, 13-22.
- Begum, A., Sandhya, S., Shaffath, A. S., Vinod, K.R., Reddy, S., Banji, D. 2013. An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis*

(Lamiaceae). *Acta. Sci. Pol. Technol. Aliment.* 12(1), 61-73.

- Beltrán-Villalobos, K.L., Déciga-Campos, M., Aguilar-Mariscal, H., González-Trujano, M.E., Martínez-Salazar, M.F., de los Ángeles Ramírez-Cisneros, M., Yolanda Rios, M., López-Muñoz, F.J. 2017. Synergistic antinociceptive interaction of *Syzygium aromaticum* or *Rosmarinus officinalis* coadministered with ketorolac in rats. *Biomed. Pharmacother.* 94, 858-864.
- Braun, L., Cohen, M. 2015. *Herbs and Natural Supplements. An Evidence-Based Guide* (Vol. 2). Elsevier Health Sciences. Australia. (ISBN: 978-0-729-5412-5).
- De Oliveira, J.R., Camargo, S.E.A., De Oliveira, L.D. 2019. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *J. Biomed. Sci.* 26(1), 5.
- Debersac, P., Vernevaut, M.F., Amiot, M.J., Suschetet, M., Siess, M.H. 2001a. Effects of a water-soluble extract of rosemary and its purified component rosmarinic acid on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat liver. *Food Chem. Toxicol.* 39(9), 109-117.
- Debersac, P., Heydel, J.M., Amiot, M.J., Goudonnet, H., Artur, Y., Suschetet, M., Siess, M.H. 2001b. Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts of rosemary: description of specific patterns. *Food Chem. Toxicol.* 39(9), 907-918.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022a. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 3. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022b. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Dickmann, L.J., VandenBrink, B.M., Lin, Y.S. 2012. *In vitro* hepatotoxicity and cytochrome P450 induction and inhibition characteristics of carnosic acid, a dietary supplement with antiadipogenic properties. *Drug Metab. Dispos.* 40(7), 1263-1267.
- Duke, J.A., Bogenschutz-Godwin, M.J. duCellier, J., Duke, P.A.K. 2002. *Handbook of Medicinal Herbs.* CRC Press, Washington DC. (ISBN: 0-8493-1284-1).
- EMA Monographs. 2010. EMA/HMPC/235453/2009, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)- Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum.
- Gonzalez-Vallinas, M., Molina, S., Vicente, G., de la Cueva, A., Vargas, T., Santoyo, S., García-Risco, M.R., Fornari, T., Reglero, G., de Molina, A. R. 2013. Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells. *Pharmacol. Res.* 72, 61-68.

- Haloui, M., Louedec, L., Michel, J.B., Lyoussi, B. 2000. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J. Ethnopharmacol.* 71, 465-472.
- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Elias, G. 2017. *Rosmarinus officinalis* (Rosemary): a novel therapeutic agent for antioxidant, antimicrobial, anticancer, antidiabetic, antidepressant, neuroprotective, anti-inflammatory, and anti-obesity treatment. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 1(4), 1-6.
- Heinrich, M., Kufer, J., Leonti, M., Pardo-de-Santayana, M. 2006. Ethnobotany and ethnopharmacology-interdisciplinary links with the historical sciences. *J. Ethnopharmacol.* 107, 157-160.
- Kuruüzüm-Uz, A. 2017. *Rosmarinus officinalis* - Biberiye, Kuşdili, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler), *FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Kwon, Y.L., Vattem, D.A., Shetty, K. 2006. Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 15,107-118.
- Laitinen, L.A., Tammela, P.S., Galkin, A., Vuorela, H.J., Marvola, M.L., Vuorela, P.M. 2004. Effects of extracts of commonly consumed food supplements and food fractions on the permeability of drugs across Caco-2 cell monolayers. *Pharm. Res.* 21, 1904-1916.
- Letelier, M.E., Teran, A., Barra, M.A., Aracena-Parks, P. 2009. Antioxidant properties of *Rosmarinus officinalis* and its effects on xenobiotic biotransformation. *Bol. Latinoam. Caribe Plantas Med. Aromat.* 8(6), 487-497.
- Naemura, A., Ura, M., Yamashita, T., Arai, R., Yamamoto, J. 2009. Long-term intake of rosemary and commonthyme herbs inhibits experimental thrombosis without prolongation of bleeding time. *Thromb. Res.* 122, 517-522.
- Offord, E.A., Mace, K., Avanti, O., Pfeifer, A.M. 1997. Mechanisms involved in the chemoprotective effects of rosemary extract studied in human liver and bronchial cells. *Cancer Lett.* 114, 275-281.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2012. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(3), 603-618.
- Pyevich, D., Bogenschutz, M.P. 2001. Herbal diuretics and lithium toxicity. *Am. J. Psychiatry.* 158, *1329.*
- Rafya, M., Zehhar, N., Hafidi, A., Benkhalti, F. 2022. Investigation of the high-order effect of *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, and *Thymus satureioides* essential oils with antibiotics on the membrane integrity of *Salmonella typhi*. *J. Essent. Oil-Bear. Plants,* 25(4), 939-952.
- Raskovic, A., Milanovic, I., Pavlovic, N., Milijasevic, B., Ubavic, M., Mikov, M. 2015. Analgesic effects of rosemary essential oil and its interacti-

ons with codeine and paracetamol in mice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19(1), 165-172.

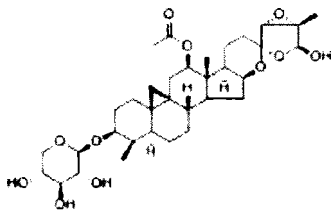
- Rau, O., Wurglics, M., Paulke, A., Zitzkowski, J., Meindl, N., Bock, A., Dingermann, T., Abdel-Tawab, M., Schubert-Zsilavecz, M. 2006. Carnosic acid and carnosol, phenolic diterpene compounds of the Labiate herbs rosemary and sage, are activators of the human peroxisome proliferator-activated receptorgamma. *Planta Med.* 72, 881-887.
- Samman, S., Sandstrom, B., Toft, M.B., Bukhave, K, Jensen M, Sorensen SS, Hansen M. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. 2001. *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 607-612.
- Ulbricht, C., Abrams, T.R., Brigham, A., Ceurvels, J., Clubb, J., Curtiss, W., Kirkwood, C.D., Giese, N., Hoehn, K., Iovin, R., Isaac, R., Rusie, E., Serrano, J.M.G., Varghese, M., Weissner, W., Windsor, R.C. 2010. An evidence-based systematic review of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) by the natural standard research collaboration. *J. Diet. Suppl.* 7(4), 351-413.
- van Vuuren, S.F., Suliman, S., Viljoen, A,M. 2009. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. *Lett. Appl. Microbiol.* 48, 440-446.
- Vemu, B., Tocmo, R., Nauman, M.C., Flowers, S.A., Veenstra, J.P., Johnson, J.J. 2021. Pharmacokinetic characterization of carnosol from rosemary in male C57BL/6 mice and inhibition profile in human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 431, Article ID. 115729.
- Wang, L.H., Wang, C.C., Kuo, S.C. 2007. Vehicle and enhancer effects on human skin penetration of amino-phylline from cream formulations: evaluation *in vivo. J. Cosmet. Sci.* 58, 245-254.
- Yamamoto, J., Yamada, K., Naemura, A., Yamashita, T., Arai, R. 2005. Testing various herbs for antithrombotic effect. *Nutrition,* 21, 580-587.
- Zhu, B.T., Loder, D.P., Cai, M.X., Ho, C.T., Huang, M.T., Conney, A.H. 1998. Dietary administration of an extractfrom rosemary leaves enhances the liver microsomal metabolism of endogenous estrogens anddecreases their uterotropic action in CD-1 mice. *Carcinogenesis*, 19, 1821-1827.

Black Cohosh (Karayılanotu)

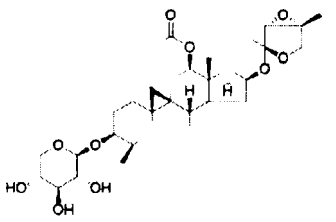
Cimicifuga racemosa L.

Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L. Nutt., Syn. *Actaea racemosa* L.), Ranunculaceae familyasına kayıtlı olan ve Kuzey Amerika kıtasında doğal olarak yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir (Mills *ve* Bone, 2006). Bitki ülkemizde halk arasında karayılanotu olarak bilinir. Bitkinin toprak altı kısımları drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Harput *ve ark.*, 2017).

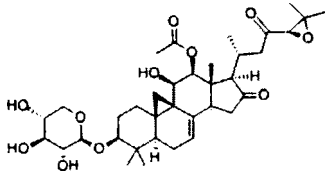
Toprak altı kısımlarında triterpen glikozitler, flavonoitler, fenil propan türevi bileşikler bulunmaktadır. Sikloartan tipi triterpen glikozitler ((26*S*)-aktein, (26*R*)-aktein, simisifugozit H-1 ve H-2, 26-deoksisimisifugosit, simirasemosit A, 23-*epi*-26-deoksiaktein, 23-*O*-asetil- engamanol-3-*O*-β-D-ksilozit, 26-deoksiaktein vd.), fenolik asitler (ferulik asit, izoferulik asit, açil kafeik asit, salisilik asit, fujik asit ve pisisik asitin hidroksisinnamik asit esterleri (fukinolik asit, simisifujik asit A, simisifujik asit B, simisifujik asit E, simisifujik asit F), flavonoitler (biokanin A, formononetin, kemferol), tanenler, reçineler, yağ asitleri (oleik, linoleik, linolenik, palmitik) nişasta ve şekerler bulunmaktadır (Guo *ve ark.*, 2017; Harput *ve ark.*, 2011; Sakurai *ve ark.*, 2004) (Şekil 1). İzoflavon yapısında olan ve östrojen benzeri etki gösteren formononetinin bitkideki varlığı birkaç çalışmada saptanmasına rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda varlığının saptanamamış olması nedeniyle etkili bileşiğin formononetin olmadığına karar verilmiştir (Jiang *ve ark.*, 2006).



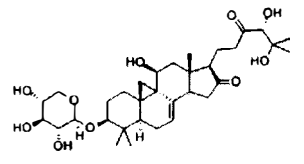
Aktein



26-Deoksiaktein



Simisifugozit H-1



Simisifugozit H-2

Şekil 1. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) bitkisinin rizomlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Toprak altı kısımları (rizomları), östrojenik etkisinden dolayı menopozda görülen klimakterik ve bazı psikolojik şikayetlerde, premenstrüel sendromda ve ovaryum yetmezliğinde (ovaryumun gelişimini tamamlamaması) görülen semptomlarda kullanılır (Blumenthal, 2000; Blumenthal *ve ark.*, 2000; Borrelli *ve* Ernst, 2002; EMA Monographs, 2018a,b; ESCOP Monographs, 2003; Mills *ve* Bone, 2006). Ayrıca antiromatizmal, antitüssif (öksürük kesici) ve sedatif (yatıştırıcı) etkileri de vardır (Çubukçu *ve ark.,* 2002; Gruenwald *ve ark.*, 2007).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Bitkinin toprak altı kısımlarından elde edilen kuru ekstrenin dopaminerjik etkisi nedeniyle dopaminerjik reseptör antagonistlerinin etkisini azaltabileceği düşünülmüştür (Liske *ve* Wüstenberg, 1998). Bir olgu raporunda muhtemelen serotonerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerindeki psikofarmakolojik aktivitelerinden dolayı Black cohosh kullanımıyla ilişkili manik (bipolar) bozukluk kayıtlanmıştır. Black cohosh içeren ürünlerin depresyon veya bipolar bozukluk öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (Yalçın *ve ark.*, 2021). Salisilik asit taşıdığı için kan sulandırıcı (antikoagülan) ilaçlarla birlikte kullanıl-

mamalıdır (Charrois *ve ark.*, 2003).

Deneysel bir meme kanseri modelinde Black cohosh bitkisinin doksorubisinin sitotoksisitesini artırması ve kanser hastalarında kullanılan doksorubisine yanıtların değişebileceği bildirilerek doksorubisin alan hastalarda kullanımından kaçınılması vurgulanmıştır. Fare meme kanseri hücre hattında yapılan diğer bir çalışmada, doksorubisinin sitotoksisitesini artırdığı ve dosetaksel ve sisplatinin sitotoksisitesini azalttığı; radyasyonun ve siklofosfamidin analoğu olan 4-hidroperoksisiklofosfamidin etkisini değiştirmediği saptanmıştır. Bu veriler, kanser tedavisi gören hastalar tarafından kullanılan bitkisel ilaçların, meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlara yanıtlarını değiştiren etkileri olabileceği konusunda bir uyarı niteliğindedir. Herhangi bir kayıt olmamakla birlikte meme kanseri olanların tamoksifen ile birlikte *Cimicifuga racemosa* bitkisel ürünlerini kullanmaması önerilmektedir. Östrojen benzeri etkiden dolayı östrojen preparatları ve doğum kontrol ilaçları (oral kontraseptifler) ile birlikte alınmamalıdır (EMA Monographs, 2018b; Rockwell *ve ark.*, 2005).

Patel *ve* Derkits (2007), atorvastatin ve *Cimicifuga* rizomu birlikte uygulandığında sekonder karaciğer enzimlerinde olası bir artış bildirmiştir. Atipik göğüs ağrısı, menopoz öyküsü olan; ailesinde koroner arter hastalığı bulunan 53 yaşında bir kadın oral olarak Black cohosh kullanmıştır. Hasta ayrıca atorvastatin, aspirin, glukozamin/kondroitin ve topikal vajinal estradiol almıştır. Rutin laboratuvar sonuçları, karaciğer enzimlerinde akut bir yükselme göstermiştir. Hasta Black cohosh kullanımını bıraktıktan sonra karaciğer enzimleri bir ay içinde düşmüştür. HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve CYP P450 fenotip 3A4'ün ana substratıdır. CYP3A4'ün Black cohosh tarafından inhibisyonu, atorvastatin düzeylerini yükselterek karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabilir. Black cohosh'un atorvastatin ile eşzamanlı kullanımına ilişkin başka bir olgu raporunda 55 yaşındaki bir kadın hasta, atorvastatin, Black cohosh ekstresi içeren film kaplı tabletler ve *Rheum rhaponticum* tedavisini takiben tıbbi açıdan anlamlı ve müdahale gerektiren karışık hepatoselüler-kolestatik hasar ve kaşıntı yaşamıştır. Tüm ilaçlar kesilmiş ve hastanın karaciğer enzimleri altı hafta içinde normale dönmüştür. Görülen yan etkiler nedeniyle, *C. racemosa*'nın atorvastatin ile birlikte kullanımının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca statinlerin de karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal anormallikleri ile ilişkili

olabileceği bilinmektedir (EMA Monographs, 2018b). Hepatotoksisite saptanan araştırmalarda kullanılan ürünlerin kalite açısından eksikliklerinin de olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bitkiden izole edilen sikloartan tipi bileşikler ile bitki ekstresinin ilaç metabolizasyonunda önemli bir enzim olan CYP3A4'ü inhibe ettiği ancak bu inhibisyonun çok güçlü olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte nifedipin, amiodaron, karbamazepin ve siklosporin gibi CYP3A4 ile metabolize olan ilaçları kullanan kişilerin eşzamanlı olarak *C. racemosa* ürünleri kullanma konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir (Li *ve ark.*, 2011; Tsukamoto *ve ark.*, 2005). İlaç etkileşimlerinin klinik önemi net olmasa da Black cohosh ekstresinin *in vitro* olarak CYP1A2, CYP3A11, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2E1'i inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak CYP izoenzimlerini *in vivo* olarak inhibe etmek için bileşiklerin normal günlük dozundan 7-50 kat daha fazlasına ihtiyaç vardır (Gurley *ve ark.*, 2005; Huang *ve ark.*, 2010; Pang *ve ark.*, 2011; Wanwimolruk *ve ark.*, 2014). Black cohosh CYP2D6'yı zayıf bir şekilde inhibe eder (Gurley *ve ark.*, 2005). Primer olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen tamoksifen ile etkileşim potansiyeline dair kanıtlar olmasına rağmen, klinik veriler kombine tedavinin kanserin tekrarlama riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, 12 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada standardize edilmiş (%0,2 triterpen glikozitler içeren) 1.090 mg Black cohosh ekstresi ve prob ilaç olarak seçilen midazolam, birlikte 28 gün boyunca günde iki kez deneklere verildiğinde CYP3A'nın farmakokinetik değerlerini değiştirmemiştir (Gurley *ve ark.*, 2005). Aynı çalışmada, kafein ve klorzoksazon kullanıldığında da CYP1A2 ve CYP2E1 aktivitesi üzerinde önemli bir etki görülmemiştir. Benzer şekilde, sağlıklı gönüllülerde yapılan iki çalışmada 28 günlük Black cohosh uygulamasından sonra debrisokinin (CYP2D6 prob ilacı) 8 saatlik idrar geri kazanım oranlarında anlamlı değişiklikler bulunmamış ve bitki ekstresinin CYP2D6 aktivitesi üzerinde klinik olarak herhangi bir etki göstermediği saptanmıştır (Gurley *ve ark.*, 2005, 2008). Aynı araştırmacılar bitki ekstresinin (günde iki kez 20 mg, 14 gün) etkisini değerlendirmişler ve digoksin kullanarak yaptıkları çalışmada, P-gp protein aktivitesi üzerinde herhangi bir değişiklik görmemişlerdir (Gurley *ve ark.*, 2006).

Black cohosh bitkisinin ilaçlarla olan etkileşimlerine dair yapılmış *in vitro* ve *in vivo* çalışma sonuçlarının iyi planlanmış randomize ve çift

körlü klinik çalışmalarla incelenmesi ve değerlendirilmesi gereklidir.

Black cohosh ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Modafinil + Duloksetin	Serotonerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerindeki psikofarmakolojik etki (Vaka raporu)	Akut mani	Yalçın *ve ark.*, 2021
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
4-hidroperoksisiklofosfamit (4-HC)	Belirtilmemiş (*In vitro* çalışma)	İlacın etkisinde değişim görülmez	Rockwell *ve ark.*, 2005
Doksorubisin	Sinerjistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	İlaç etkisinde artış	Rockwell *ve ark.*, 2005
Dosetaksel	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde artış, sitotoksisitede artış	Rockwell *ve ark.*, 2005
Sisplatin	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde azalma, sitotoksisitede artış	Rockwell *ve ark.*, 2005

Tamoksifen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	İlaç etkisinde artış	Li *ve ark.*, 2011
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2007
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	CYP3A4 inhibisyonu (Vaka raporu-Hasta beraberinde aspirin, glukozamin/ kondroitin, ve vajinal estradiol de kullanmıştır)	Karaciğer enzimlerinde yükselme	Patel *ve* Derkits, 2007
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2006

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve Black cohosh ile aralarında etkileşim görülmeyen ilaçlar için '-' işareti kullanılmıştır.*

SONUÇ

Black cohosh bitkisinin toprak altı kısımlarından hazırlanan farmasötik ürünler menopozda görülen klimakterik şikayetlerde, premenstruel sendromda ve ovaryum yetmezliğinde kullanılmaktadır. Uygun dozlarda alındığında Black Cohosh çok iyi tolere edilmektedir (Demirezer *ve ark.*, 2022). Sık olmamakla birlikte karaciğer toksisitesi, alerjik deri reaksiyonları (ürtiker, ödem), gastrointestinal şikayetler görülebilir. Black cohosh ürünleri sadece tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır. Yüksek dozlarda terlemeye, baş dönmesine, mide bulantısına, kusmaya, nabızda azalmaya ve görme bozukluklarına neden olabilir. Erkeklerde, çocuklarda ve gençlerde kullanılmaz. 6 aydan uzun süre kullanılmamalıdır (Blumenthal *ve ark.*, 2000). Uzun süreli kullanımda uterus tahrişi, baş dönmesi, ishal, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, bacaklarda ağırlık hissi, eklem ağrıları ve kalp atış hızında azalma görülebilir. Anormal kan pıhtılaşmasına ve karaciğer problemlerine sebep olabilir. Black cohosh içeren ürünlerin kullanımı ile ilişkili karaciğer toksisitesi (hepatit, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluklar dahil) oluşabilir. Karaciğer toksisitesi yapan diğer ilaçlar ve ürünlerle kullanımı hasarı artırabilir. Östrojen stimüle edici etkisine bağlı olarak vajinal kanama, endometriyal hiperplazi görülebilir. Meme tümörü oluşumunu tetikleyebilir. Kalp hastalığı olan veya oral kontraseptif önerilen kişiler tarafından kullanılmamalıdır. Östrojen tedavisi alan kadınlar, tedaviden önce bir doktora danışmalıdır. Meme kanseri olan kişilerin hekim kontrolünde kullanması önerilmektedir. Erken doğuma neden olabilir. Özellikle hamileliğin ilk üç ayında kullanıldığında düşüklere sebep olabilmektedir. Bu nedenle hamilelikte ve süt verme döneminde kullanımından kaçınılmalıdır. Genotoksisite, karsinojenisite ve üreme toksisitesi ile ilgili yeterli testler bulunmamaktadır. Black cohosh ve ürünlerinin ilaç etkileşimleri ile ilgili yeterli kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. İlaç tedavisi alanlar hekimlerini mutlaka bilgilendirmelidir (Demirezer *ve ark.*, 2022; Duke *ve ark.*, 2002; EMA, 2018a, 2018b; ESCOP Monographs, 2003; Harput *ve ark.*, 2011).

Kaynaklar

- Borrelli, F., Ernst, E. 2002. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58, 235-241.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. 2000. *Herbal Medicine:*

Expanded Commission E Monographs, MA: Integrative Medicine Communications, Boston.

- Commission E Monographs, The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines, (Eds. Blumenthal, M., Busse, W.R.), 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin TX (1998).
- Charrois, T.L., Sandhu, G., Vohra, S., BLACK COHOSH, Practical management of adverse effects and drug interactions, CPJ/RPC, 139, 33-35 (2006).
- Çubukçu, B., Meriçli, A.H., Mat, A., Sarıyar, G., Sütlüpınar, N., Meriçli, F. 2002. *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı*, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul. (ISBN:975-404-647-6).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Duke, J.A., Bogenschutz-Godwin, M.J., duCellier, J., Duke, P.A.K. 2002. *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Washington DC. (ISBN: 0-8493-1284-1).
- EMA Monographs. 2018a. EMA/HMPC/48745/2017, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)- European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma.
- EMA Monographs. 2018b. EMA/HMPC/48744/2017, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)- Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma.
- ESCOP Monographs. 2003. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), Cimicifugae Rhizoma, United Kingdom (ISBN: 1-901964-07-8).
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. 2007. *Physicians Desk Reference (PDR) for Herbal Medicines*, Thomson Healthcare Inc., Montvale, New Jersey. (ISBN: 978-1563636783).
- Guo, Y., Yin, T., Wang, X., Zhang, F., Pan, G., Lv, H., Wanga, X., Orgaha, J.O., Wu, H. 2017. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: A review. *J. Ethnopharmacol.* 209, 264-282.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Khan, I.A., Shah, A. 2005. *In vivo* effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 415-26.
- Gurley, B.J., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Thaden, J., Tong, Y., Gentry, W.B., Breen, P., Carrier D.J., Cheboyina, S., 2006. Assessing the clinical significance of botanical supplementation on human cytochrome P450 3A

activity: comparison of a milk thistle and black cohosh product to rifampin and clarithromycin. *J. Clin. Pharmacol.* 46,201-213.

- Gurley, B.J., Swain, A., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Barone, G., Hartsfield, F., Tong, Y., Carrier, D.J., Cheboyina, S., Battu, S.K. 2008. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol. Nutr. Food Res.*52,755-763.
- Gurley, B. J., Barone, G. W., Williams, D. K., Carrier, J., Breen, P., Ryan, C., Song, Peng-fei, Hubbard, Martha A., Tong, Yudong, Cheboyina, S. 2007. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug. Metab. Dispos.* 35, 2, 240-245.
- Harput, Ü.Ş., Nalbantoğlu, S., Bedir, E. 2011. *Cimicifuga racemosa*, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler), *FFD Monografları - Tedavide Kullanılan Bitkiler* 2. Baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Huang, Y., Jiang, B., Nuntanakorn, P., Kennelly, E.J., Shord, S., Lawal, T.O., Mahady, G.B. 2010. Fukinolic acid derivatives and triterpene glycosides from. Black cohosh inhibit CYP isozymes, but are not cytotoxic to Hep-G2 cells *in vitro. Curr. Drug Saf.* 5(2),118-124. doi: 10.2174/157488610790936150
- Jiang, B., Kronenberg, F., Balick, M.J., Kennelly, E.J. 2006. Analysis of formononetin from black cohosh (*Actaea racemosa*), *Phytomed.* 13, 477-486.
- Li, J., Gödecke, T., Chen, S. N., Imai, A., Lankin, D. C., Farnsworth, N. R., Pauli, G.F., van Breemen, R.B., Nikolić, D. 2011. *In vitro* metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxi fen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Xenobiotica*, 41(12), 1021-1030.
- Liske, E., Wüstenberg, P. 1998. Therapy of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa*: herbal medicine with clinically proven evidence. *Menopause*, 5(4), 250. P-1.
- Mills, S., Bone, L. 2006. Black Cohosh, *Principles and Practice of Phytotherapy, Modern Herbal Medicine*, Churchill Livingstone, Elsevier Limited, Edinburgh, (ISBN: 978-0443060168)
- Pang, X., Cheng, J., Krausz, K.W., Guo, D., Gonzalez, F.J. 2011. Pregnane X receptor-mediated induction of CYP3A by black cohosh. *Xenobiotica*, 41, 112-123.
- Patel, N. M., Derkits, R. M. 2007. Possible increase in liver enzymes secondary to atorvastatin and black co hosh administration. *J. Pharm. Pract.* 20(4), 341-346.
- Rockwell, S., Liu, Y., Higgins, S. A. 2005. Alteration of the effects of can-

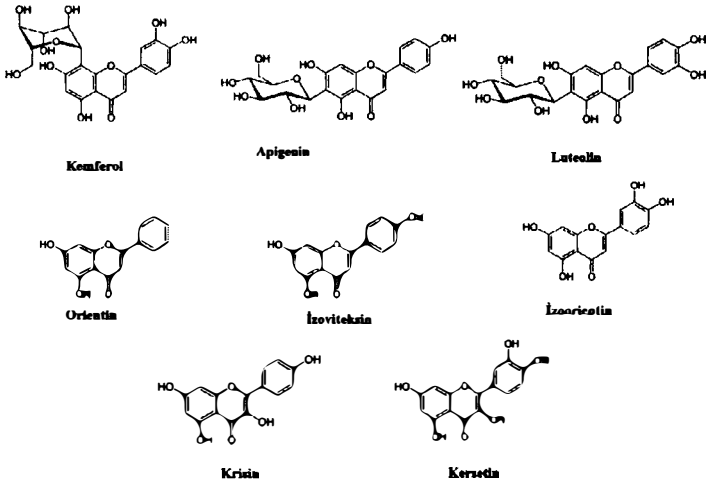
cer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res. Treat.* 90, 233-239.

- Sakurai, N., Wu, J.H., Sashide, Y., Mimaki, Y., Nikaido, T., Koike, K., Itokawa, H., Lee, K.H. 2004. Anti-AIDS Agents. Part 57: Actein, an anti-HIV prınciple from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh), and the anti-HIV activity of related saponins. *Bioorg. Med. Chem. Let.* 14, 1329-1332.
- Tsukamoto, S., Aburatani, M., Ohta, T. 2005. Isolation of CYP3A4 inhibitors from the black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2, 2, 223-226.
- Wanwimolruk, S., Phopin, K., Prachayasittikul, V. 2014. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI J.* 13, 869-896.
- Yalçın, M., Oğuz, A., Beştepe, E. E., Sağlam, N. G. U., Ergelen, M. 2021. Black cohosh associated mania in a patient with unipolar depression. *Int. J. Psychiatry Med.* 56, 2, 67-72. doi: 10.1177/0091217420961185.

Çarkıfelek
Passiflora incarnata L.

Çarkıfelek (*Passiflora incarnata* L.; Passiflora, Passion flower), Passifloraceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitkinin asıl vatanı Kuzey Amerika kıtası olmakla birlikte Avrupa, Asya Afrika ve Avustralya'da da yetişir. Halk arasında çarkıfelek isminin yanı sıra saatgülü ve fırıldak çiçeği gibi isimlerle de tanınır. Bitkinin toprak üstü kısımları (yaprak, çiçek ve dallar) kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Çalışkan Koca, 2017; Demirezer *ve ark.*, 2022; Zeybek *ve* Haksel, 2011).

Bitkinin çiçekli toprak üstü kısımlarında ağırlıklı olarak flavonoitler bulunur. Viteksin, izoviteksin, orientin ve izoorientin gibi C-flavon glikozitlerinin yanı sıra apigenin, luteolin, kersetin, kemferol ve krisin toprak üstü kısımlarında bulunan başlıca flavonoit bileşikleridir (Şekil 1). Bitkide düşük düzeyde indol alkaloitleri de (harman, harmol, harmin, harmalol, harmalin) bulunmaktadır. Bitkinin taşıdığı diğer minör bileşikler arasında karbonhidratlar, aromatik yapılı bileşikler (fenolik asitler, kumarinler), amino asitler, maltol, fitosteroller, poliasetilen (passikol) ve bir siyanogenetik glikozit (ginokardin) ile uçucu yağ yer alır (Çalışkan Koca, 2017; Gadioli *ve ark.*, 2018; Miroddi *ve ark.*, 2013).



Şekil 1. Çarkıfelek (*Passiflora incarnata* L.) bitkisinin toprak üstü kısımlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin toprak üstü kısımları sakinleştirici ve kas gevşetici etkiye sahiptir. Gerginlik, endişe, huzursuzluk ve hafif derecede uykuya dalma gibi sorunlarda; sinirsel kaynaklı mide bağırsak şikayetlerinin giderilmesinde kullanılır. (Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monograps, 2014a,b; ESCOP Monographs, 2003; Williamson *ve ark.*, 2009). Âdet ve menopoz dönemlerindeki ruhsal sıkıntı ve gerginlik gibi şikayetlerde de kullanılabildikleri, ağrı kesici olarak yararlanıldıkları, astım, sara ve sancılı âdet gibi rahatsızlıklarda da kullanıldıkları kayıtlıdır (Çalışkan Koca, 2017). Hint tıbbında morfin bağımlılığından kurtulma tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir (Miroddi *ve ark.*, 2013). Haricen basur tedavisinde de yararlıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Hastalar üzerinde yapılan bazı klinik çalışmalarda elde edilen veriler, bitkinin gösterdiği anksiyolitik ve yatıştırıcı etkileri desteklemekte ve bu etkilerin oksazepam ve midazolam gibi ilaçların etkileri ile karşılaştırılabilecek düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır. Bu uygulamalar sırasında hafıza kaybı, psikometrik fonksiyonlarda azalma gibi yan etkilerin ortaya çıkmadığı da belirtilmektedir (Janda *ve ark.*, 2020).

Çarkıfelek bitkisinin toprak üstü kısımları dahilen çay (infüzyon), sıvı ve kuru ekstre, tentür ve ilaç formları (kapsül, tablet) şeklinde kullanılır. Kediotu (*Valeriana officinalis*) veya oğulotu (*Melissa officinalis*) gibi yatıştırıcı etkileri olan bitkiler veya onların ekstreleri ile karışımları halinde hazırlanan müstahzarları da bulunmaktadır. Basur sorunlarının

hafifletilmesi için haricen, oturma banyosu ve yıkama suyu şeklinde kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Çarkıfelek bitkisinden hazırlanan ürünlerin iyi tolere edildiği ve terapötik dozda herhangi bir yan etkilerinin olmayacağı kabul edilir. Ancak bazı kullanıcılarda baş dönmesi, sersemlik, ataksi, şiddetli bulantı, kusma, uyku hali, EKG'de uzamış QT ve sürekli olmayan ventriküler taşikardi atakları gibi istenmeyen etkilere neden olmuştur. Çarkıfelek ekstresi içeren preparatların kullanımı sonrasında bazı kişilerde lezyonlar ve kutanöz vaskülit, ürtiker (kurdeşen), aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir. Ancak bu etkilerin ortaya çıkma sıklığı çok yüksek değildir. Nitekim Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA), bitkinin çiçeklerinden hazırlanan ekstreleri, insanlarda GRAS (Generally Recognized as Safe= Genel olarak güvenilir kabul edilen) olarak sınıflandırmıştır (Karadağlı Sözer, 2019; Patel *ve ark.*, 2009; Rodriguez-Fragoso, 2008).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Çarkıfelek bitkisinin kimyasal yapısında ağırlıklı olarak flavonoitler bulunur ve bitkinin anksiyolitik etkilerinden bazı flavonoit bileşenlerinin (özellikle krisin ve apigenin) sorumlu olabileceği düşünülmüştür (Williamson *ve ark.*, 2009).

Flavonoitlerin biyoyararlanımları, sınırlı emilimleri ve hızlı atılımları nedeniyle nispeten düşüktür ve genellikle hızlı ve kapsamlı bir şekilde metabolize olurlar. Flavonoit glikozitleri, esterleri ve polimerleri emilimlerinden önce bağırsaklardaki *β-glikozidaz* enzimleri ve bağırsak bakterileri aracılığı ile hidroliz olur ve aglikonları serbest hale gelir. Açığa çıkan aglikonlar, emilimleri sırasında sülfatlama, glukuronidasyon veya metilasyon işlemlerinden birisi ile konjuge edilirler. Oluşan konjugatlar, akış pompaları aracılığı ile bağırsağa geri dönerler; emilen metabolitler sonunda ya idrar ya da safra ile atılır veya enterohepatik döngüye katılırlar (Cermak *ve ark.*, 2006; Manach *ve ark.*, 2004). Flavonoitlerin sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri tarafından metabolize edilme olasılıklarının, konjugasyon reaksiyonlarına kıyasla daha az olduğu görülmektedir (Cermak *ve ark.*, 2006).

Flavonoitlerin, sitokrom P450 izoenzimlerini ve P-glikoprotein gibi ilaç taşıyıcı sistemleri etkileyerek ilaç metabolizmasını değiştirme potansiyelleri *in vitro* olarak araştırılmıştır (Cermak *ve ark.*, 2006; Morris *ve* Zhang, 2006). Bu konuda yapılmış bazı *in vivo* çalışmalar da vardır.

Ancak klinik çalışmaların sayısı oldukça azdır ve bu çalışmalarda flavonoitler genellikle çok yüksek dozlarda kullanılmıştır.

Çarkıfelek bitkisi ve ekstrelerini taşıyan farmasötik formlar daha ziyade yatıştırıcı etkileri için kullanıldıklarından; yatıştırıcı etkilere sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında aditif etkileşim göstererek yatıştırıcı etkiyi artıracakları; uyarıcı ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ise ilacın uyarıcı etkisini azaltacakları söylenebilir (Williamson *ve ark.*, 2009). Bitkinin ortaya koyduğu etkilerin bir bölümünün $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleri üzerinden GABA sisteminin modülasyonuna bağlı olduğu ve GABA geri alım mekanizmasının etkilenmesi suretiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (Miroddi *ve ark.*, 2013). Buradan hareketle çarkıfelek ile bezodiazepinler arasında görülen etkileşimin beyinde GABA düzeylerini artırması suretiyle oluşabileceği öngörülmektedir (Nassiri-Asl *ve ark.*, 2008; Singh *ve* Zhao, 2017).

Çarkıfelek ile ilaçlar arasındaki etkileşimler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çarkıfelek (*Passiflora incarnata* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUÇ** (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Fenelzin	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019

İzokarboksazid	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Nortriptilin	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Tranilsipromin	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Diazepam	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Lorazepam	Aditif veya sinerjistik etkileşim (Vaka raporu)	Ellerde titreme, baş dönmesi, zonklama ve kas yorgunluğu (Hasta *Passiflora incarnata*+*Valeriana officinalis* kombinasyonu şeklinde hazırlanmış bir bitkisel ürün kullanmış)	Carrasco *ve ark.*, 2009
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			

Varfarin	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde artma (Pıhtılaşma süresinde uzama) (*)	Boullata, 2005
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Belirtilmemiş (Muhtemel sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Pentobarbital	Sinerjistik etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Capasso *ve* Sorrentino, 2005
Uyarıcı İlaçlar			
Amfetamin	Antagonistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Uyarıcı (stimulan) etkide azalma	Capasso *ve* Sorrentino, 2005
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Eszopiklon	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019
Zolpidem	Belirtilmemiş (Muhtemel aditif veya sinerjistik etkileşim)	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Karadağlı Sözer, 2019

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Çarkıfelek (*Passiflora incarnata* L.) bitkisi uzun yıllardan beri çeşitli rahatsızlıklara karşı halk ilacı olarak kullanılan bir tıbbi bitkidir. Genellikle huzursuzluk, endişe ve uykusuzluk durumlarında kullanılır ve iyi tolere edilir.

Bitkinin ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan müstahzarların ilaçlarla etkileşimleri konusunda çok fazla klinik çalışma yoktur. Eldeki verilerin bir kısmı vaka raporlarından, bir kısmı *in vitro* çalışmalardan, çok az bir kısmı da *in vivo* deneylerden hareketle derlenmiştir. Bu etkileşimlere ait klinik verilerde ilaç-ekstre oranı, sınırlı sayıdaki hasta örneklemeleri, çalışmalarda körleme ve randomizasyon prosedürlerinin tanımlanmaması, klinik tabloda yer alan hastaların ilaç kullanım süreçlerinde başka bitkisel ürünleri de kullanmış olmaları gibi sorunlar; literatürde yer alan bilgilerin genellikle sadece bitki-ilaç etkileşiminin sonucunu içermesi fakat etkileşim mekanizmasına yönelik verileri taşımaması gibi yetersizlikler, sonuçların sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesine imkan vermemektedir. Ayrıca *Passiflora incarnata* L. bitkisi üzerinde yapılmış *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar incelendiğinde çarkıfelek ürünleri ile ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan CYPP450 izoenzimleri veya P-glikoprotein gibi ilaç taşıyıcı sistemleri arasındaki etkileşimler konusunda veri içeren çalışmalara rastlanmamıştır.

Bugüne kadar bu bitki için standart bir bileşim tanımlanmamıştır ve müstahzarlarındaki belirli farmakolojik etkilerin elde edilmesi için gerekli olan kimyasal bileşenlerin konsantrasyonları bilinmemektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'nun (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) bu bitkiyi güvenli bir tıbbi bitki olarak kabul etmesine (EMA Monographs, 2014a,b) dayanarak, çarkıfelek toprak üstü kısımlarını taşıyan ürünlerin ilaç etkileşimleri konusunda çok fazla sorun yaratmayacağını varsaymak mümkündür. Ancak yine de bitkinin ortaya koyduğu yatıştırıcı etkiler dikkate alındığında, bu ürünlerin benzer etkili ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında aditif etkileşim göstererek yatıştırıcı etkiyi artıracakları; uyarıcı ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ise uyarıcı ilacın etkisinin azalacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle çarkıfelek ürünlerinin trisiklik antidepresan, benzodiazepin, barbitürat, antiepileptik ve tranklizan sınıfından ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınmak gerekir. Antikoagülan ilaç kullanan kişilerin de bu dönemde çarkıfelek ürünlerini kullanmamaları doğru bir yaklaşım olacaktır.

Bu konuda dikkat edilmesi gereken bir başka önemli nokta da çarkıfelek bitkisinin zaman zaman başka bitki ekstreleri (örn. *Valeriana officinalis* -Kediotu) ile birlikte müstahzarlarda yer almasıdır. Bu şekilde hazırlanmış müstahzarlar ilaçlarla birlikte kullanıldığında ilaç-bitki etkileşimleri konusunda sadece çarkıfelek bitkisinin değil, aynı zamanda diğer bitkinin de etkisinin olabileceğini unutmamak gerekir.

Kaynaklar

- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Capasso, A., Sorrentino, L. 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora extracts combination. *Phytomed.* 12, 39-45.
- Carrasco, M.C., Vallejo, J.R., Pardo de Santayana, M., Peral, D., Martín, M.Á., Altimiras, J. 2009. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother. Res.* 23(12), 1795-1796.
- Cermak, R., Wolffram, S. 2006. The potential of flavonoids to influence drug metabolism and pharmacokinetics by local gastrointestinal mechanisms. *Curr. Drug Metab.* 7, 729-744.
- Çalışkan Koca, U. 2017. *Passiflora incarnata* - Çarkıfelek, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022 *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- EMA Monographs. 2014a. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba (traditional use). EMA/HMPC/669740/2013.
- EMA Monographs. 2014b. Assessment Report on *Passiflora incarnata* L. herba. EMA/HMPC/669738/2013.
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY (ISBN: 978-3131294210).
- Gadioli, I.L., de Cunha, M.S.B., de Carvalho, M.V.O., Costa, A.M., Pineli, L.L.O. 2018. A systematic review on phenolic compounds in *Passiflora* plants: Exploring biodiversity for food, nutrition, and popular medicine. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 58(5), 785-807.
- Janda, K., Wojtkowska, K., Jakubczyk, K. Antoniewicz, J., Skonieczna-Zydecka, K. 2020. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders-A systematic review. *Nutrients,* 12, 3894-3913.

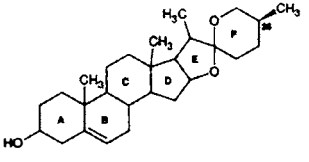
- Karadağlı Sözer, S. 2019. Yaygın olarak kullanılan sedatif etkili tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *FABAD J. Pharm. Sci.* 44(3), 243-253.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 727-747.
- Miroddi, M., Calapai, P., Navarra, M., Minciullo, P.L., Gangemi, S. 2013. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J. Ethnopharmacol.* 150(3), 791-804.
- Morris, M.E., Zhang, S. 2006. Flavonoid-drug interactions: effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sci.* 78, 2116-2130.
- Nassiri-Asl, M., Zamansoltani, F., Shariati-Rad, S. 2008. Possible role of GABA-benzodiazepine receptor in anticonvulsant effects of Pasipay in rats. *Chinese J. Integr. Med.* 6(11), 1170-1173.
- Patel, S.S., Verma, N.K., Gauthaman, K. 2009. *Passiflora incarnata* Linn: A review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. *Phcog. Rev.* 3(5), 175-181.
- Rodriguez-Fragoso, L., Reyes-Esparza, J., Burchie, S.W., Herrera-Ruiz, D., Torres, E. 2008. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 227(1), 125-135.
- Singh, A., Zhao, K. 2017. Herb-drug interactions of commonly used Chinese medicinal herbs. *Int. Rev. Neurobiol.* 135, 197-232.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*, Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Zeybek, U., Haksel, M. 2011. *Türkiye'de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*, Zade Sağlık Yayınları, İzmir. (ISBN: 978-605-8870-70-3).

Çemenotu

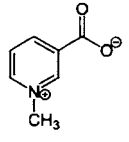
Trigonella foenum-graecum L.

Çemenotu (*Trigonella foenum-graecum* L.; Fenugreek), Fabaceae (Leguminosae) familyasına kayıtlı bir bitkidir. Doğu Akdeniz'den Orta Asya ve Etiyopya'ya kadar doğal olarak yetişir. Avrupa, Asya ve Amerika kıtalarında pek çok ülkede kültürü yapılmaktadır (Soumari *ve ark.*, 2009). Türkiye'de başta Konya ve Kayseri olmak üzere hemen her bölgede yetişir ve kültürü yapılır (Gürbüz *ve ark.*, 2010; Şeker-Karatoprak *ve* Koşar, 2017). Bitkinin tohumları kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

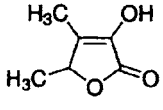
Çemenotu tohumunda saponinler (diosgenin, fenugrin B, gitogenin, tigogenin, yamogenin, smilagenin, sarsapogenin, yuccagenin), alkaloitler (trigonellin, gentianin, karpain) (Chauhan *ve ark.*, 2011; Kanga *ve ark.*, 2013; Snehlata *ve* Payal 2012), flavonoitler (viteksin, izoviteksin, naringenin, izoorientin, orientin, kersetin, trisin ve trisin-7-*O*-β-D-glukopiranozit, apigenin-7-*O*-glukozit, luteolin-7-*O*-glukozit; naringenin-7-*O*-glukozit) (Shang *ve ark.*, 1998; Singh *ve ark.*, 2020), bitki asitleri (askorbik, 3-kumarik, kafeik, asetik, butanoik, izovalerik ve kaproik asitler) bulunur. Çemenotuna karakteristik kokusunu veren bileşik, stolon (3-hidroksi-4,5-dimetil-2(5H)-furanon)'dur. Ayrıca linalol, öjenol gibi farklı kimyasal gruplara ait sekonder metabolitlerin de çemenotu tohumlarının kokusundan sorumlu olduğu bildirilmiştir (Kenny *ve ark.*, 2013; Mebazaa *ve ark.*, 2009). Tohumlar β-karoten açısından da zengindir (Kanga *ve ark.*, 2013) (Şekil 1).



Diosgenin



Trigonellin



Stolon

Şekil 1. Çemenotu (*Trigonella foenum-graecum* L.) tohumlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Çemenotu tohumunun tozu, çayı, kuru ve yumuşak ekstrelerinin dahilen; lapa şeklinde de haricen kullanımı mevcuttur. Çemenotu tohumları hipoglisemik, hipolipidemik, antikanser, gastroprotektif, antinosiseptif (ağrı dindirici), antienflamatuvar, lipit peroksidasyonunu önleyici ve iştah açıcı olarak kullanılır. Haricen egzama, cilt ödemleri, yaralar ve çıbanlar gibi bölgesel hafif iltihaplı durumların tedavisinde kullanılır (Blumenthal *ve ark.*, 2000; Gruenwald *ve ark.*, 2000; Demirezer *ve ark.* 2022; Kaviarasan *ve ark.*, 2007; Mandegary *ve ark.*, 2012).

Çemenotu tohumlarının muhtemel kan şekerini düşürücü etkisinden dolayı diyabet hastaları dikkatli olmalıdır. Tohum tozu ağızdan alındığında ishal ve gaz gibi hafif mide-bağırsak şikayetlerine ve baş dönmesi, sersemlik gibi belirtilere neden olabilir. Dahili kullanımda alerjik reaksiyonlara (burun akıntısı, hırıltılı soluma, baygınlık gibi) sebep olabileceği kayıtlıdır. Harici kullanımı ciltte alerjik reaksiyonlara ve ödeme yol açabilir. Tiroit hormonu düzeyini düşürebileceği için tiroit hastalarında hekime danışılmadan kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.* 2022).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Çemenotu tohumu, birlikte alındığı ilaçların emilimini azaltabilir. Potasyum düzeyini düşüren ilaçlar, bağırsak boşalmasına yardımcı ilaçlar (laksatif), idrar söktürücüler (diüretik) ve kortizon benzeri ilaçlarla birlikte alındığında potasyum düzeyinde azalmaya neden olabilir. Kumarin içermesi nedeniyle kanamayı artırabilir (Demirezer *ve ark.* 2022). Antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanımı da kanama riskini yükseltir. Hipoglisemik ilaçlar ve insülin ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riskini artırır. Lipit düşürücü ilaçların etkisini de artırabilir (Cohen *ve* Ernst, 2010). Teofilinin biyoyararlanımını değiştirebilir (Al-Jenoobi *ve ark.*, 2015a; Gussak *ve* Kostis, 2018).

Çemenotu tohum ekstresi sıçanlarda sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerinden CYP2C11 üzerinde inhibisyon göstermiştir ve hipoglisemik ajan tolbutamitin metabolizasyonunu azaltmıştır (Korashy *ve ark.,* 2015). Çemenotu ve biyoaktif bileşeni trigonellinin, sıçan karaciğer mikrozomunda CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimleri üzerindeki etkisinin incelendiği *in vivo* çalışmalarda, CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerini inhibe etme potansiyellerinin çok düşük olduğu sonucuna varılmıştır (Ahmmed *ve ark.*, 2015; Al-Jenoobi *ve ark.*, 2015b). Ayrıca yapılan bir *in vivo* çalışmada CYP2D inhibisyonu gösterdiği de saptanmıştır (Al-Jenoobi *ve ark.*, 2014).

Çemenotu tohumu ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çemenotu (*Trigonella foenum-graecum* L.) tohumu ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Metoprolol	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde artış	webmd.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	Aditif etkileşim (C_{maks}[4] ve AUC[5] 'de artış) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artış Tansiyon yüksekliği (hipertansiyon)	Ahad *ve ark.*, 2020
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar)			
Klopidogrel	Aditif etkileşim (C_{maks}[4] ve AUC[5]'de artış) (Farelerde yapılan çalışma)	Kanama süresinde uzama	Alkharfy *ve ark.*, 2021
Varfarin	Aditif etkileşim (Vaka raporu) (Hasta çemen otu kapsülü ve Boldo bitkisi ürününü birlikte kullanmış)	Kanama süresinde uzama INR'de[6] artış	Lambert *ve* Cormier, 2001
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			

Teofilin	İlacın kandaki düzeyi azalır (İlacın absorbsiyonunda azalma, C_{maks} [4] ve AUC[5]'de azalma) (Köpeklerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Al-Jenoobi *ve ark.*, 2015a
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Gliklazid	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artış	Satyanarayana *ve ark.*, 2007
Glipizid	Belirtilmemiş (Hastalarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Singh *ve ark.*, 2016
Glimepirid	Farmakodinamik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artış	Haritha *ve ark.*, 2015
İnsülin	Farmakodinamik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artış	Haritha *ve ark.*, 2015
Rosiglitazon	İlacın kandaki düzeyi azalır (İlacın absorbsiyonunda azalma; C_{maks} ve AUC'de azalma) Farmakodinamik aktivitede azalma olmaz (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Prakash *ve* Nama, 2017
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Erektil Disfonksiyon-İktidarsızlık İlaçları)			

Sildenafil	İlacın kandaki düzeyi azalır (İlacın absorbsiyonunda azalma; C_{maks} ve AUC'de azalma) (Köpeklerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Al-Mohizea *ve ark.*, 2014

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada, etkileşim sonrası klinik sonuç konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[4] C_{maks}*: İlacın plazma, beyin omurilik sıvısında veya hedef organda ulaştığı en yüksek konsantrasyo;*

[5] *AUC: İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan*

[6] *INR: Uluslararası Düzeltme Oranı*

SONUÇ

Çemenotu tohumu kullanımında bulantı, gastrointestinal rahatsızlık (ishal ve/veya gaz) gibi minör yan etkiler görülebilir. Fabaceae familyasındaki diğer bitkilere alerjisi olan kişilerin çemene alerjisi olabilir. Sitokrom P-450 metabolize edici enzimler üzerindeki etkileri nedeniyle kanser ilaçları ile etkileşebilir (Engdal *ve ark.*, 2009). CYP3A4 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlarla güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir (Al-Jenoobi *ve ark.*, 2015b). CYP2C11 ekspresyonunun güçlü inhibitörü olması nedeniyle, düşük terapötik indeksli ve klinik olarak kullanılan CYP2C11 substratı ilaçlarda istenmeyen farmakolojik etkilere yol açabilir. Bazı ilaçlarla etkileşim gözlenmiş olmakla birlikte etkileştiği pek fazla ilaç belirtilmemiştir. Ancak bugüne kadar bir etkileşimin belirtilmemiş olması, hiçbir etkileşimin olmadığı anlamına gelmemelidir. İlaç tedavisi alanlar hekimlerini mutlaka çemenotu tohumları kullanımları konusunda bilgilendirmelidir.

Kaynaklar

- Ahad, A., Raish, M., Jardan, Y.A.B., Alam, M.A., Al-Mohizea, A.M., Al-Jenoobi, F.I. 2020. Potential pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* with losartan in L-NAME induced hypertensive rats. *Saudi J. Biol. Sci.* 27(10), 2544-2550.
- Ahmmed, S.M., Mukherjee, P.K., Bahadur, S., Kar, A., Mukherjee, K., Karmakar, S., Bandyopadhyay, A. 2015. Interaction potential of *Trigonella foenum-graceum* through cytochrome P450 mediated inhibition. *Indian J. Pharm. Sci.* 47(5), 530-534.
- Al-Jenoobi, F.I., Ahad, A., Mahrous, G.M., Al-Mohizea, A.M., AlKharfy, K.M., Al-Suwayeh, S.A. 2015a. Effects of fenugreek, garden cress, and black seed on theophylline pharmacokinetics in beagle dogs. *Pharm. Biol.* 53(2), 296-300.
- Al-Jenoobi, F.I., Al-Thukair, A.A., Alam, M.A., Abbas, F.A., Al-Mohizea, A.M., Alkharfy, K.M., Al-Suwayeh, S.A. 2015b. Effect of *Trigonella foenum-graecum* L. on metabolic activity of CYP2D6 and CYP3A4. *J. Complement. Med. Res.* 22(3), 180-184.
- Al-Jenoobi, F.I., Korashy, H.M., Ahad, A., Raish, M., Al-Mohizea, A.M., Alam, M. A., Al-Suwayeh, S.A., Alkharfy, K.M. 2014. Potential inhibitory effect of herbal medicines on rat hepatic cytochrome P450 2D gene expression and metabolic activity. *Pharmazie*, 69(11), 799-803.
- Alkharfy, K., Jan, B., Alotaibi, K., Alotaibi, A., Alqahtani, S., Raish, M., Ahmad, A. 2021. Clopidogrel-herb ınteractions: a pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment in a rat model. *Curr. Drug Metab.* 22(12), 969-977.
- Al-Mohizea, A.M., Ahad, A., El-Maghraby, G.M., Al-Jenoobi, F.I., Al-Kharfy, K.M., Al-Suwayeh, S.A. 2014. Effects of *Nigella sativa*, *Lepidium sativum* and *Trigonella foenum-graecum* on sildenafil disposition in beagle dogs. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 40, 219-224.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. 2000. *Herbal Medicine (Expanded Commission E Monographs).* Newton, USA, American Botanical Council; Integrative Medicine Communications. (ISBN: 9780967077215).
- Chauhan, G., Sharma, M., Kharkwal, H., Varma, A. 2011. Pharmacognostic, preliminary phytochemical studies and anticancerous potential of *Trigonella foenum-graecum*. *Pharma Science Monitor,* 2, 72-81.
- Cohen, P. A.. Ernst, E. 2010. Safety of herbal supplements: a guide for cardiologists. *Cardiovasc. Ther.* 28(4), 246-253.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-767-4340).

- Engdal, S., Klepp, O., Nilsen, O.G. 2009. Identification and exploration of herb-drug combinations used by cancer patients. *Integr. Cancer Ther.* 8(1), 29-36.
- Gussak, I., Kostis, J.B. 2018. *Iatrogenicity: Causes and Consequences of Iatrogenesis in Cardiovascular Medicine*, Rutgers University Press Medicine, New Brunswick, New Jersey (ISBN: 978-0813586434).
- Gürbüz, B., Beyzi, E., İlbaş, A.. 2010. Çemen (*Trigonella foenum-graecum* L.) ve genel özellikleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi,* 26(4), 316-322.
- Haritha, C., Reddy, A.G., Reddy, Y.R., Anilkumar, B. 2015. Pharmacodynamic interaction of fenugreek, insulin and glimepiride on sero-biochemical parameters in diabetic Sprague-Dawley rats. *Vet. World.* 8(5), 656-663. doi: 10.14202/vetworld.2015.656-663.
- Kanga, L., Zhaoa, Y., Panga, X., Yua, H., Xionga, C., Zhanga, J., Gaoa, Y., Yuc, K., Liua, C., Maa, B. 2013. Characterization and identification of steroidal saponins from the seeds of *Trigonella foenum-graecum* by ultra high-performance liquid chromatography and hybrid time-of-flight mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed.* 74, 257-267.
- Kaviarasan, S., Naik, G.H., Gangabhagirathi, R., Anuradha, C.V., Priyadarsini, K.I. 2007. *In vitro* studies on antiradical and antioxidant activities of fenugreek (*Trigonella foenum grae*cum) seeds. *Food Chem.* 103, 31-37.
- Kenny, O., Smyth, T.J., Hewage, C.M., Brunton, N.P. 2013. Antioxidant properties and quantitative UPLC-MS analysis of phenolic compounds from extracts of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and bitter melon (*Momordica charantia*) fruit. *Food Chem.* 141, 4295-4302.
- Korashy, H.M., Al-Jenoobi, F.I., Raish, M., Ahad, A., Al-Mohizea, A.M., Alam, M.A., Alkharfy, K.M., Al-Suwayeh, S.A. 2015. Impact of herbal medicines like *Nigella sativa, Trigonella foenum-graecum*, and *Ferula asafoetida*, on cytochrome P450 2C11 gene expression in rat liver. *Drug Res.* 65(7), 366-372.
- Lambert, J.P., Cormier, A. 2001. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacother.* 21, 509-512
- Mandegary, A., Pournamdari, M., Sharififar, F., Pournourmohammadi, S., Fardiar, R., Shooli, S. 2012. Alkaloid and flavonoid rich fractions of fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum* L.) with antinociceptive and anti-inflammatory effects. *Food Chem. Toxicol.* 50, 2503-2507.
- Mebazaa, R., Mahmoudi, A., Fouchet, M., Dos Santos, M., Kamissoko, F., Nafti, A. Ben Cheikh, R., Rega, B., Camel, V. 2009. Characterisation of volatile compounds in Tunisian fenugreek seeds. *Food Chem,* 115, 1326-1336.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).

- Prakash, K., Nama, M. 2017. A PKPD interaction between oral hypoglycemic drug-rosiglitazone and *Trigonella foenum-graecum* & histopathological study. *J. Pharm. Innov.* 6(6), 213-221.
- Satyanarayana, S., Kilari, E.K., Jaladi, R., Thomas, L., Rajanna, S., Rajanna, B. 2007. Influence of aqueous extract of fenugreek-seed powder on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of gliclazide in rats/rabbits. *Therapy*, 4(4), 457-463. doi: 10.2217/14750708.4.4.457.
- Shang, M., Cai, S., Han, J., Li, J., Zhao, Y., Zheng, J., Namba, T., Kadota, S., Tezuka Y, Fan, W. 1998. Studies on flavonoids from Fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.). *China J. Chin. Mater. Med.* 23(10), 614-639.
- Singh, A., Rai, J., Mahajan, D.S. 2016. Comparative evaluation of glipizide and fenugreek *(Trigonella foenum-graecum)* seeds as monotherapy and combination therapy on glycaemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int.J. Basic. Clin. Pharmacol.* 5(3), 942-950.
- Singh, P., Bajpai, V., Gond, V., Kumar, A., Tadigoppula, N., Kumar, B. 2020. Determination of bioactive compounds of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds using LC-MS techniques. *Methods Mol. Biol.* 2107, 377-393. doi: 10.1007/978-1-0716-0235-5_21.
- Snehlata, H.S., Payal, D.R. 2012. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.): An Overview. *IJCPR.* 2(4), 169-187.
- Soumari, A., Slimani, M., El Antri, S., Lazar, S., Hmyne, A., Berrada, F., Fechtali, T. 2009. The central role of the fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) In the regulation of the glycemia innormal rats: A stereotaxic study. *Sci. Stud. Res.* 4, 351-357.
- Şeker-Karatoprak, G., Koşar, M. 2017. *Trigonella foenum-graecum* - Çemenotu, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6)
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-733/fenugreek

Çin Geveni

Astragalus membranaceous (Fisch. ex Link) Bunge[9]

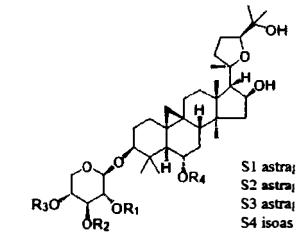
Çin geveni (*Astargalus membranaceous* (Fisch. ex Link) Bunge; Astragalus, Milkvetch), Fabaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitkinin kurutulmuş kökleri drog olarak kullanılır. Yaklaşık 2900 kadar türü olan *Astragalus* cinsine kayıtlı *A. membracenaus* var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao türünün kökleri de drog olarak kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Durazzo *ve ark.*, 2021; Ny *ve ark.*, 2021; Olgun *ve* Bardakçı, 2017; Su *ve ark.*, 2021; Yeung *ve ark.*, 2011).[10]

Bitkinin köklerinde, 180'den fazla bileşik bulunmaktadır. Ana bileşikler triterpenik saponinler (astragalozit I-VIII, asetilastragalozit I, izoastragolozit I-III, soyasaponin I, agroastragalozit I-IV, sikloastragenol, astragenol vd.) ve izoflavonoitlerdir (formononetin, kalikosin, ononin, kalikosin-7-*O*-β-glukopiranozit vd.). Köklerde ayrıca flavonoitler (kemferol, kersetin vd.), fenolik asitler (ferulik asit, klorojenik asit vd.), polisakkaritler (astragalan, astraglukan vd.), glukonik asit, β-sitosterol ve nikotinik asit de yer alır (Durazzo *ve ark.*, 2021; Fu *ve ark.*, 2014; Ny *ve ark.*, 2021; Olgun *ve* Bardakçı, 2017; Shi *ve ark.*, 2015; Su *ve ark.*, 2021) (Şekil 1).

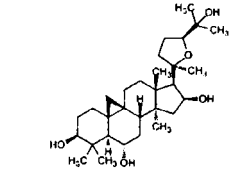
---

[9] *Astragalus membranaceous* (Fisch. ex Link) Bunge türünün bilimsel adı bazı kaynaklarda *Astragalus propinquus* Schischkin (theplantlist.org), bazı kaynaklarda da *Astragalus mongholicus* Bunge (worldfloraonline.org) olarak kayıtlıdır. Ancak bu yeni isimlendirmeler henüz bilim dünyasında kesin olarak kabul edilmediğinden ve bu bitki gerek bilimsel çalışmalarda ve gerekse ticari ortamda *Astragalus membranaceous* adıyla tanındığından bu kitapta da *Astragalus membranaceous* ismi kullanılmıştır.

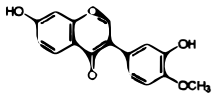
[10] Anadolu'da yetişen *Astragalus* türleri genel olarak 'geven' adıyla tanınır. Bazı türlerin kökleri lösemide ve yaraları iyileştirmek için halk ilacı olarak kullanılır (Bedir *ve ark.*, 2000). Bazı türlerin (*A. gummifer* vd.) köklerinden de kitre zamkı elde edilir (Kadıoğlu *ve ark.*, 2008).



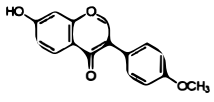
Bileşik	R1	R2	R3	R4
Astragalozit I	As	As	H	Glu
Astragalozit II	As	H	H	Glu
Astragalozit III	Glu	H	H	H
Astragalozit IV	H	H	H	Glu
İzoastragalozit I	As	H	As	Glu
İzoastragalozit II	H	As	H	Glu
Asetil astragalozit	As	As	As	Glu



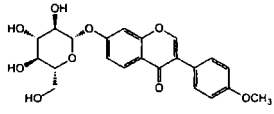
Sikloastragenol



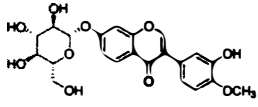
Kalikosin



Formononetin



Ononin



Kalikosin-7-*O*-*β*-glukozit

Şekil 1. Çin geveni (*Astragalus membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge) köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler (Glu: Glukopiranoz, As: Asetil)

Çin geveni bitkisinin kökleri (Radix Astragali), geleneksel Çin tıbbında adaptojenik etkileri nedeniyle tanınır ve kullanılır. Farmakolojik çalışmalar köklerin ve bileşenlerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklara karşı etkili olduğunu göstermektedir. Köklerden hazırlanan ekstreler miyokardiyal hasar, miyokardiyal fibroz, viral miyokardit, hipertansiyon ve hiperhomosisteinemi için kullanılabilir. Çin geveninin köklerinden elde edilen enjeksiyonluk bir preparat, geleneksel Çin tıbbında viral miyokardit ve kalp yetmezliği tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Su *ve ark.*, 2021). Kökler, bağışıklığın güçlendirilmesinde; saman nezlesi (alerjik rinit), soğuk algınlığı, halsizlik, kronik ishal, ödem ve anormal rahim kanamaları gibi sağlık sorunlarında da dahilen kullanılmaktadır. Köklerin idrar söktürücü ve kan şekerini düşürücü etkileri de vardır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Guo *ve ark.*, 2019; Olgun *ve* Bardakçı, 2017). Köklerden hazırlanan müstahzarların diyabet kaynaklı böbrek hasarı olan kişilerde, normal tıbbi tedavinin yanında ve kısa süreli kullanıldığında böbreklerde koruyucu ve sistemik destekleyici etki gösterebilecekleri de öngörülmektedir (Li *ve ark.*, 2011; Zhang *ve ark.*, 2019). Bu etkilerinin yanında köklerin ve köklerden elde edilen bazı bileşiklerin (örn. astragalozit IV) osteoporoza karşı etkili oldukları, antioksidan

etkilerinin yanı sıra sinirleri, karaciğeri ve kalbi koruyucu etki gösterdikleri; sitostatik, sitotoksik ve antitümöral etkilerinin bulunduğu, kanser hastalarında kemoterapi veya radyoterapi sonrası görülen halsizliği azalttığı da belirtilmekledir (Durazzo *ve ark.*, 2021; Fu *ve ark.*, 2014; Li *ve ark.*, 2020; Ny *ve ark.*, 2021; Sheik *ve ark.*, 2021; Su *ve ark.*, 2021; Yeung *ve ark.*, 2011; Zhang *ve ark.*, 2020). Köklerden hazırlanan merhemler yaraları iyileştirmek için haricen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Olgun *ve* Bardakçı, 2017).

Çin geveni bitkisi bağışıklık sistemini daha etkin hale getirdiği için Multipl Skleroz (MS), sistemik *Lupus eritematozus* ve eklem romatizması (romatoid artrit) gibi otoimmün hastalıkların belirtilerini daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle bu tip hastalıkları olan kişiler tarafından kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022). Bitkinin kökleri önerilen doz aralığında alındığında güvenli olarak kayıtlara geçmiştir (WHO Monographs, 1999; Yeung *ve ark.*, 2011).

Çin geveni köklerinde bulunan astragalozit-IV ve astragalozit-II (triterpenik saponinler) ile ononin, formononetin, kalikosin ve kalikosin-7-*O*-*β*-glukozit (izoflavonoitler) köklerdeki ana biyoaktif bileşenler olarak kabul edilir (Liu *ve ark.*, 2014). Flavonoitlerin (izolavonoitler dahil) biyoyararlanımları genel olarak düşüktür. Bunun nedenlerinden biri olarak flavonoitlerin hem enterik (bağırsak) hem de enterohepatik (bağırsak ve karaciğer) metabolik süreçlerine katılmaları gösterilmektedir. Flavonoitler ve flavonoit glikozitlerinin, insan organizmasında, oluşan ana metabolitleri glukuronit ve sülfat metabolitleridir (Jeong *ve ark.*, 2005).

Çin geveni köklerinden hazırlanan sulu çözelti (dekoksiyon) üzerinde yapılan *in silico*, *in vitro* (Caco-2 hücreleri ve sıçan bağırsağı kesesi) ve klinik çalışmalarda köklerin taşıdığı bileşiklerin çoğunun ağızdan alım sonrasında kolay emildikleri ve bağırsaklara geçişleri sonrasında metabolize oldukları gösterilmiştir (Xu *ve ark.*, 2006). Köklerin ana bileşenleri arasında yer alan astragalozit-IV ile formononetin, kalikosin, ononin ve onların glukuronitleri yaklaşık 1 saat içinde plazma doruk konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşırlar. Emilimleri sonrasında izoflavonoitler (örn. formononetin) doğrudan; izoflavonoit glikozitleri (örn. kalikosin ve ononin) ise ince bağırsakta hidroliz olduktan sonra glukuronidasyon reaksiyonlarına uğrayarak glukuronitlerine dönüşürler. Kalikosin haricindeki pek çok bileşenin uzun bir yarılanma ömrü vardır ($t_{1/2}$= 3-5 saat) (Shi *ve ark.*, 2015). Köklerin bir başka ana bileşeni olan astragalozit-IV

ise bağırsak bakterileri tarafından hidroliz edilerek sikloastragenol'e ve diğer metabolitlerine (brakiyozit B, siklogaleginozit B, izosikloastragenol ve sikloastragenol-2H) dönüşür (Zhou *ve ark.*, 2012).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Çin geveni, geleneksel tıbbi amaçlarla kullanım için genellikle güvenli bir bitki olarak kabul edilse de, içerdiği farklı sınıftan bileşikler nedeniyle, bitki-ilaç etkileşimleri konusunda bir potansiyelinin olabileceği öngörülmüş ve köklerde bulunan bileşiklerin, bazı ilaçların veya diğer bitkilerin metabolizmalarını değiştirebilecekleri değerlendirilmiştir (Yeung *ve ark.*, 2011). Bitkinin kökleri geleneksel tıpta (özellikle uzak doğu tıp uygulamalarında) nadiren tek başına kullanılır. Bitkisel ürün üreticileri bu bitkinin köklerini genellikle bazı ilaçlar (telaprevir, paklitaksel vd.) veya birden fazla bitkisel drog (örn. ginseng kökü, melekotu kökü, meyan kökü, eğirotu kökü vd.) ile oluşturdukları formülasyonlar içerisinde pazara sunmaktadırlar. Dolayısı ile Çin geveni köklerinin formülde bulunan ilaçları veya bitkilerin etken maddelerini metabolize eden enzimler ve/veya proteinler üzerinde göstereceği herhangi bir olumsuz etki, ilaçların kan düzeylerinde istenmeyen değişimlere neden olarak tedavide başarısızlığa veya toksikolojik tablolara yol açabilir. Öte yandan klinik çalışmaların bir kısmında da bitki karışımlı preparatların kullanılması, zaman zaman sonuçların değerlendirilmesinde sıkıntılar yaratmaktadır (Awortwe *ve ark.*, 2018; Cassileth *ve ark.*, 2009; Chan *ve ark.*, 2009; Kim *ve ark.*, 2020; Zhang *ve ark.*, 2016).

Vücuda giren ilaçları metabolize eden enzimler (örn. CYP3A4, CYP2B6, CYP2E1 izoenzimleri, *UDP-glukuronoziltransferazlar* (UGT), *sülfotransferazlar* vd.) ile taşıyıcı proteinler [P-glikoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteini (BCRP)] ilaçların vücuttaki metabolizmaları sırasında biyoyararlanım, emilim ve atılımlarında rol oynayan önemli yapı taşlarıdır. Örneğin *UGT1A* ailesi enzimlerinin kalikosin bileşiğinin glukuronidasyonunda, formononetin'in, hızlı metabolizasyonunda ve P-glikoproteinin ise astragalozit-IV'ün atılımında rol oynadığı gösterilmiştir. Formononetin ve kalikosin vücut içinde de P-gp tarafından taşınırlar. İlaçların farmakokinetik parametreleri üzerinde etkili olan enzimler ve proteinler kendi substratlarından da kolaylıkla etkilenerek onların farmakokinetiklerini, biyoyararlanımlarını, toksisitelerini ve terapötik etkilerini değiştirebilirler ki bu durum, aslında

bitki-ilaç etkileşimlerinin de temelini oluşturur (Zhang *ve ark.*, 2016).

Çin geveni bitkisinin köklerinden hazırlanan etil asetatlı ve etanollü özütlerin sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2B6 izoenziminin etkisini *in vitro* olarak inhibe ettikleri ve bu etkiyi karaciğerdeki konsantrasyonlarının altındaki değerlerde gösterebildikleri belirlenmiştir. Bu sonuç, Çin geveninin özellikle CYP2B6 ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşime girebileceğini işaret etmiştir. Aynı çalışmada, köklerin sulu özütü, CYP2B6 üzerinde herhangi bir inhibisyon göstermemiştir (Kumar *ve ark.*, 2018). Sıçan karaciğer mikrozomları (*in vitro*) ile sıçanlar üzerinde (*in vivo*) yapılan çalışmalarda astragalozit-IV CYP1A2 (Zhang *ve ark.*, 2013), CYP2C9 ve CYP3A4 (Shan *ve ark.*, 2012) izoenzimlerini inhibe etmiştir. İnsan hepatik karsinoma hücreleri (HepG2) üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmanın sonuçları ise Çin geveninin CYP3A4, CYP2B6 ve CYP2E1 gibi başlıca faz I izoenzimlerini oldukça kuvvetli bir şekilde regüle ettiğini ve bu izoenzimler aracılığı ile metabolize olan ilaçlar arasında etkileşimler görülebileceğini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada denenen astragalozit-IV, kalikosin ve formononetin tek başlarına bu izoenzimler üzerinde ya etkili olmamışlar ya da hafif bir etki göstermişlerdir. Araştırmacılar bu sonucu, köklerin taşıdığı diğer bileşenlerin (saponinlerin, izoflavonoitlerin vd.) etkisi ile sulu ekstrenin ilaç etkileşimleri konusundaki potansiyelinin daha yüksek olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (Zhang *ve ark.*, 2016).

Kore Besin ve İlaç Güvenliği Bakanlığı (MFDS) tarafından fonksiyonel gıda olarak önerilen ve içerisinde standardize *Astragalus membranaceus* kökü (Çin geveni), *Eleutherococcus senticosus* gövdesi (Sibirya ginsengi) ve *Phlomis umbrosa* kökü özütleri bulunan bir bitki karışımının (HT042) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimlerinin metabolik aktivitesini etkilemediği fakat CYP2B6 aktivitesini azalttığı görülmüştür. CYP2B6 üzerindeki etkinin *P. umbrosa* köklerindeki şanzizit metilester (iridoit glukoziti) tarafından oluşturulduğu belirtilmiştir (Kim *ve ark.*, 2020). Bu sonuçtan hareketle Çin geveninin CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 ve 3A4 metabolizması üzerinde etkisinin olmadığı düşünülebilir. Ancak Shan *ve ark.* (2012), Kumar *ve ark.* (2018) ile Zhang *ve ark.* (2013, 2016) tarafından ortaya konan sonuçlar dikkate alındığında, bitki karışımı içeren müstahzarların CYP izoenzimleri üzerindeki etkileri konusunda elde edilen sonuçların ve değerlendirmelerin çok sağlıklı olamayacağı görülmektedir.

Çin geveni sulu özütü kullanılarak HepG2 insan karaciğer karsinoma hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmada özütün *UDP-glukuronoziltransferaz* (UGT1A) enzimlerinin ekspresyonunu doza bağlı olarak artırdığı; UGT1A6 ve *sülfotransferanz* enzimlerinden SULT1A1 üzerinde ise inhibe edici etki gösterdiği belirlenmiştir. Astragalozit-IV UGT1A düzeyini artırmıştır. Kalikosin, UGT1A, SULT1A1 düzeylerinde artışa neden olurken, SULT1A3 düzeyini azaltmıştır. Formononetin ise UGT1A enzimleri üzerinde indükleyici; SULT1A1 ve SULT1A3 üzerinde ise inhibe edici etki göstermiştir (Zhang *ve ark.*, 2016).

Çin geveninin etken maddelerinden astragalozit-IV ağızdan alındıktan sonra mide-bağırsak kanalında hidroliz olarak sikloastragenol'e dönüşür. Sikloastragenol'ün UGT izoformlarından UGT1A8'i yarışmalı (kompetitif olarak), UGT2B7'yi ise yarışmasız şekilde (nonkompetitif) inhibe ettiği gösterilmiş ve sikloastragenol'ün vücutta uygun plazma konsantrasyonlarına ulaşması durumunda; astragalozit ve sikloastragenol ile UGT1A8 ve UGT2B7 üzerinden metabolize olan ilaçlar ve/veya bitkiler arasında etkileşim görülebileceği değerlendirilmiştir (Ran *ve ark.*, 2016).

Çin geveni köklerinden hazırlanan ekstreler ve bazı etken maddelerin ilaçları (ve/veya metabolitlerini) vücut içerisinde taşıyan protein sistemleri üzerindeki etkileri bazı çalışmalarda incelenmiştir. Çin geveninin köklerinin sulu ekstresi ve üç ana bileşiği (astragalozit-IV, kalikosin ve formononetin) ile HepG2 (insan karaciğer karsinomu) hücreleri üzerinde yürütülen çalışmada, Çin geveninin kök ekstresinin MRP grubu taşıyıcı proteinlerden MRP2 ve MRP3 ekspresyonunu artırdığı fakat MRP1 düzeyini düşürdüğü görülmüştür. Etken maddelerle yapılan çalışmalarda ise astragalozit-IV, P-gp, MRP1 ve MRP3 düzeylerini yükseltmiş fakat BCRP düzeyini düşürmüştür. Kalikozit P-gp, MRP2 ve MRP3 düzeylerini artırırken, BCRP düzeyini azaltmıştır. Formononetin ile P-gp, MRP1, MRP2 ve MRP 3 düzeyleri artmıştır (Zhang *ve ark.*, 2016).

Çin geveni köklerinin sulu ekstresi ile üç ana bileşiğinin farelerde (*in vivo*) P-gp ve BCRP'nin hücre içi akış hızlarını ve aktivitelerini önemli ölçüde artırdıkları; gerek kök ekstresinin ve gerekse etken maddelerin bu etkilerini Nrf2 (nükleer faktör E2 ile ilgili faktör-2) aracılı sinyal yolağını aktive etmek suretiyle gösterdikleri belirlenmiştir (Lou *ve ark.*, 2019).

Yukarıdaki çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, bitkinin köklerinin sulu ekstresinin ve izole edilen bazı etken maddelerin ilaç taşıyıcı proteinlerin (P-gp, BCRP ve MRP) bir kısmını eksprese ederken bazılarınınkini de azalttığı; dolayısı ile köklerden hazırlanan preparatların tedavi amacıyla kullanıldığında farklı taşıyıcı proteinlerin substratı olan ilaçlar ile bitki-ilaç etkileşimlerinin görülebileceği dikkate alınmalıdır. Ancak bu konuda daha kesin yargıya varmak için insan denekler üzerinde gerçekleştirilecek kapsamlı klinik çalışmalara gerek olduğu da görülmektedir.

Çin geveni ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çin geveni (*Astragalus membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Bağışıklık Sistemini Uyarıcı İlaçlar (İmmünostimülanlar)			
İnterferon-*a*	Sinerjistik etkileşim (Hastalarda yapılan çalışmalar)	-	Qian *ve ark.*, 1990
İnterlökin	Sinerjistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	-	Chu *ve ark.*, 1988; Wang *ve ark.*, 1992
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			

Dosetaksel	İlacın kandaki düzeyi değişmez (İlerlemiş NSCLC[3] hastaları ile yapılan çalışma) (Hastaların ilaç tedavi protokolüne, içinde Çin geveninin de bulunduğu 12'li bir bitki karışımının eklenmesi ile yapılan çalışma)	-	Cassileth *ve ark.*, 2009
MVP kombinasyonu (Mitomisin+Vinca alkaloidi+Sisplatin)	İlaçların kandaki düzeyi değişmez (NSCLC[3] hastalarının ilaç tedavi protokolüne Çin geveni infüzyonu eklenerek yapılan çalışma)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Siklofosfamid	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalar)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			

Atazanavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (*In vitro* çalışma) (İçinde Çin geveninin de bulunduğu 5'li bir bitki karışımının uygulanması ile sıçanlarda yapılan çalışma)	-	Cheng *ve ark.*, 2015
Sistemik Antiviral İlaçlar (Revers Transkriptaz İnhibitörleri)			
Zidovudin (Azidotimidin)+ Zalsitabin	İlaçların kandaki düzeyi değişmez (Hastalarda yapılan çalışma) (Hastaların ilaç tedavi protokolüne, içinde Çin geveninin de bulunduğu 5'li bir bitki karışımının eklenmesi ile yapılan çalışma)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofilin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sıçanlarda yapılan tek doz uygulamalı çalışma)	-	Zhang *ve ark.*, 2013

	İlacın kandaki düzeyi artar (Sıçanlarda yapılan çoklu doz uygulamalı çalışma)	-	Zhang *ve ark.*, 2013

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve Çin geveni ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[3] *NSCLC: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri*

SONUÇ

Çin geveni droğu *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge veya *A. membracenaus* var. *mongholicus* (Bunge), Hsiao bitkilerinin kurutulmuş köklerinden elde edilir. Drog geleneksel Çin tıbbında kardiyovasküler hastalıkların tedavisinin yanı sıra bağışıklığı güçlendirici ve adaptojen olarak veya zayıflık, anemi, ishal, kronik yorgunluk, şeker hastalığı, uterus kanaması, kanser gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde ve yara iyileştirici olarak kullanılır. Kökler benzer amaçlarla çeşitli ülkelerde de kullanılmaktadır.

Çin geveni kökleri, droğun tıbbi etkinliğini artırmak amacıyla, genellikle diğer bitkisel droglarla (örn. ginseng kökü, meyan kökü, melekotu kökü vd.) veya kimyasal ilaçlarla (paklitaksel, telaprevir vd.) birlikte müstahzarlarda kullanılan bir bitkisel drog olarak dikkat çekmektedir. Çoklu-bitkisel drog tedavisi, her bir bitkinin özelliklerine ve klinik bulgularına, dozuna göre belirlenmiş iki veya daha fazla bitkinin kombinasyonunu ifade eden bir tedavi modelidir. Bu model geleneksel Çin tıbbı uygulamalarında çok sıklıkla kullanılmaktadır. Bu anlayış çerçeveside Çin geveni kökleri de çeşitli kronik hastalıkların tedavisi için 200'den fazla Çin çoklu-bitki reçetesinde temel bileşen olarak yer almaktadır (Zhang *ve ark.*, 2016). Kökler, tıp uygulamalarının yanı sıra gıdalarda tonik veya besin takviyesi olarak da kullanılmaktadır (Fu *ve ark.*, 2014).

Çin geveni bitkisi bağışıklık sistemini etkileyerek multipl skleroz (MS), sistemik *Lupus eritematozus* ve eklem romatizması (romatoid artrit) gibi otoimmün hastalıkların belirtilerini daha da kötüleştirebilir. Bu

nedenle bu tip hastalıkları olan kişiler tarafından kullanılmamalıdır.

Çin geveni ile ilgili olumsuz bitki-ilaç etkileşimi vakalarına pek rastlanmamaktadır. Ancak bu konuda yapılmış ayrıntılı klinik çalışmalar da bulunmamaktadır. Ayrıca Çin geveni ile yapılan klinik çalışmalarda kullanılan preparatların etkisinin ve güvenliğinin belirsiz olduğu ve bazı çalışmalarda da karışım halindeki müstahzarların kullanıldığı görülmektedir. Bu durum hiç şüphesiz ki elde edilen sonuçların Çin geveni üzerinden değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Köklerdeki bileşenlerin farmakokinetik profillerinin ve metabolizasyonlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bazı çalışmalardaki sonuçların çelişkili olması da kullanılan müstahzarların kalitesi, bazı ürünlerin kombine preparat olması, oluşturulan deney modelinin uygunluğu ve bulguların yorumlanması gibi değişik nedenlere dayandırılabilir. Tablo 1'de verilen ilaç etkileşim sonuçlarının çoğu, esasen etkinin veya farmakokinetik bulguların belirlenmesi için yapılan *in vitro* veya hayvan deneylerinin sonuçlarından veya hastalar üzerinde yapılan kombine ilaç+bitki uygulamalarında elde edilen sonuçlara dayanılarak yapılan çıkarımlar şeklinde yapılan değerlendirmeleri göstermektedir.

Çin geveni köklerinin genel anlamda güvenli bir drog olarak değerlendirilmesi, bu drog ile ilaçlar arasında çok fazla etkileşim görülmeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Özellikle kanser tedavisi gibi zorlu bir tedavi sürecinde kullanılan bazı ilaçların (örn. dosetaksel, siklofosfamid, sisplatin vb.) uygulanmaları sırasında tedaviye ek olarak Çin geveni köklerinin de kullanılması sonucunda ilaç etkisinde artış olmasının yanı sıra ilacın farmakokinetiğinde veya hastada bitkiye dayalı herhangi bir olumsuzluğun görülmemesi de bu yargıyı desteklemektedir. Ancak, bitkisel ürün pazarındaki tüm bitkisel ürünlerde olduğu gibi Çin geveni müstahzarlarının da kalite, etkinlik ve güvenlik profillerinin tam olarak belirlenmeden ilaçlarla birlikte kullanılmasının istenmeyen sağlık sorunları yaratabileceği hiçbir zaman göz ardı edilmemelidir. Çin geveni ile ilaçlar arasındaki etkileşimleri ortaya çıkarmak üzere, standardize müstahzarlarla yapılacak, randomize, plasebo kontrollü ve çift körlü çok sayıda çalışmaya gerek olduğu açıkça görülmektedir. Bu nedenle, başta ciddi kronik rahatsızlıkları bulunan kişiler olmak üzere Çin geveni köklerini taşıyan müstahzarların hastalarda kullanımında dikkatli olunması ve özellikle kombine bitki müstahzarlarının tedavide kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Awortwe, C., Makiwane, M., Reuter, H., Mueller, C., Louv, J., Rosenkrans, B. 2018. Critical evaluation of casuality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 679-693.
- Bedir, E., Pugh, N., Çalış, I., Pasco, D.S., Khan, I.A. 2000. Immunostimulatory effects of cycloartane-type triterpene glycosides from *Astragalus* species. *Biol. Pharm. Bull.* 23(7), 834-837.
- Cassileth, B.R., Rizvi, N., Deng, G., Yeung, K.S., Vickers, A., Guillen, S., Woo, D., Coleton, M., Kris, M.G. 2009. Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an *Astragalus*-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65, 67-71.
- Chan, J.Y-W, Lam, F.-C., Leung, P.-C., Che, C.T., Fung, K.-P. 2009. Antihyperglycemic and antioxidative effects of a herbal formulation of Radix astragali, Radix codonopsis and Cortex lycii in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Phytother. Res.* 23, 658-665.
- Cheng, B.-H, Zhou, X., Wang, Y., Chan, J. Y.-W., Lin, H.-Q., Or, P.M.Y., Wan, D, C.-C., Leung, P.-C., Fung, K.-P., Wang, Y.-F., Lau, C. B.-S. 2015. Herb-drug interaction between an anti-HIV Chinese herbal SH formula and atazanavir *in vitro* and *in vivo*. *J. Ethnopharmacol.* 162, 369-376.
- Chu, D.T., Lepe-Zuniga, J., Wong, W.L., LaPushin, R., Mavligit, M.V. 1988. Fractionated extract of *Astragalus membranaceus*, a Chinese medicinal herb, potentiates LAK cell cytotoxicity generated by a low dose of recombinant interleukin-2. *J. Clin. Lab. Immunol.* 26, 183-187.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Durazzo, A., Nazhand, A., Lucarini, M., Silva, A.M., Souto, S.B., Guerra, F., Severino, P., Zaccardelli, M., Souto, E.B., Santini, A. 2021. *Astragalus* (*Astragalus membranaceus* Bunge): botanical, geographical and historical aspects to pharmaceutical components and beneficial role. *Rend. Lincei Sci. Fis. Nat.* 32, 625-642.
- Fu, J., Wang, Z.H., Huang, L.F., Zheng, S., Wang, D., Chen, S., Zhang, H., Yang, S. 2014. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). *Phytother. Res.* 28(9), 1275-1283.
- Guo, Z., Lou, Y., Kong, M., Luo, Q., Liu, Z., Wu, J. 2019. A systematic review of phytochemistry, pharmacology and pharmacokinetics on Astragali Radix: implications for Astragali radix as a personalized medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 1463. doi: 10.3390/ijms20061463.
- Jeong, E.J., Jia, X., Hu, M. 2005. Disposition of formononetin via ente-

ric recycling: metabolism and excretion in mouse intestinal perfusion and Caco-2 cell models. *Mol. Pharm.* 2, 319-328.

- Kadıoğlu, B., Kadıoğlu, S., Turan, Y. 2008. Gevenlerin (*Astragalus* sp.) farklı kullanım alanları ve önemi. *Alınteri J. Agric.* 14(B), 17-26.
- Kim, H., Lee, Y., Kim, V., Lee, R., Bae, S.K., Kwak, M.-K., Lee, S.H., Kim, D. 2020. Inhibition of cytochrome P450 2B6 by Astragalus mixture HT042. *Toxicol. Res.* 36, 195-201.
- Kumar, S., Sephuhle, N., Bouic, J.B., Rosenkranz, B. 2018. HPLC/LC-MS guided phytochemical and *in vitro* screening of *Astragalus membranaceus* (Fabaceae), and prediction of possible interactions with CYP2B6. *J. Herb. Med.* 14, 35-47.
- Li, M., Wang, W., Xue, J. Gu, Y., Lin, S. 2011. Meta-analysis of the clinical value of *Astragalus membranaceus* in diabetic nephropathy. *J. Ethnopharm.* 133, 412-419.
- Li, S., Sun, Y., Huang, J., Wang, B., Gong, Y., Fang., Y., Liu, Y., Wang, S., Guo, Y., Wang, H., Xu, Z., Guo, Y. 2020. Anti-tumor effects and mechanisms of *Astragalus membranaceus* (AM) and its specific immunopotentiation: Status and prospect. *J. Ethnopharm.* 258, Article ID. 112797. doi: 10.1016/j.jep.2020.112797.
- Liu, X.-h., Zhao, J.-b., Guo, L., Yang, Y.-l., Hu, F., Zhu, R.-j., Feng, S.-l. 2014. Simultaneous determination of calycosin-7-*O*-β-D-glucoside, ononin, calycosin, formononetin, astragaloside IV, and astragaloside II in rat plasma after oral administration of Radix astragali extraction for their pharmacokinetic studies by ultra-pressure liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Cell Biochem. Biophys.* 70, 677-686.
- Lou, Y., Guo, Z., Zhu, Y., Zhang, G., Wang, Y., Qi, X., Lu, L., Liu, Z., Wu, J. 2019. Astragali radix and its main bioactive compounds activate the Nrf2-mediated signaling pathway to induce P-glycoprotein and breast cancer resistance protein. *J. Ethnopharm.* 228, 82-91.
- Ny, V., Houska, M., Pavela, R., Triska, J. 2021. Potential benefits of incorporating *Astragalus membranaceous* into the diet of people undergoing disease treatment: An overview. *J. Funct. Foods* 77, 104339. doi: 10.1016/j.jff.2020.104339.
- Olgun, A., Bardakcı, H. 2017. *Astragalus membranaceus, Astragalus mongholicus*, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Qian, Z.W., Mao, S.J., Cai, XC., Zhang, X.L., Gao, F.X., Lu, M.F., Shao, X.S., Li, Y.Y., Yang, X.K., Zhuo, Y.A. 1990. Viral etiology of chronic cervicitis and its therapeutic response to a recombinant interferon. *Chin. Med. J.* 103, 647-651.

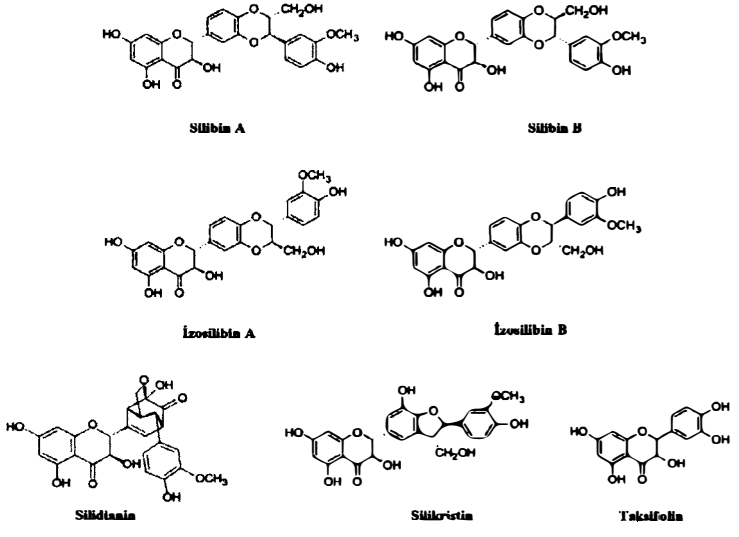
- Ran, R., Zhang, C., Li, R., Chen, B., Zhang, W., Zhao, Z., Fu, Z., Du, Z., Du, X., Yang, X., Fang, Z. 2016. Evaluation and comparison of the inhibition effect of astragaloside IV and aglycone cycloastragenol on various UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms, *Molecules* 21, 1616-1631.
- Shan, W., Zhang, Y., Zhu, J., Shao, Q., Fan, X. 2012. Inhibitory effects of astragaloside IV on cytochrome P450 enzyme of rat liver microsomes. *China J. Chin. Mater. Med.* 37, 85-88.
- Sheik, A., Kim, K., Varaprasad, G.L., Lee, H., Kim, S., Kim, E., Shin, J.-Y., Oh, S.Y., Huh, Y.S. 2021. The anti-cancerous activity of adaptogenic herb *Astragalus membranaceus. Phytomedicine,* 91, 153698. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153698.
- Shi, J., Zheng, L., Lin, Z., Hou, C., Liu, W., Yan, T., Zhu, L., Wang, Y., Lu, L., Liu, Z. 2015. Study of pharmacokinetic profiles and characteristics of active components and their metabolites in rat plasma following oral administration of the water extract of *Astragali* radix using UPLC-MS/MS. *J. Ethnopharmacol.* 169, 183-194.
- Su, H-f., Shaker, S., Kuang, Y., Zhang, M., Ye, M., Qiao, X. 2021. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang-Qi (Astragali radix). *Med. Res. Rev.* 41, 1999-2038.
- theplantlist.org/tpl1.1/record/ild-32156.
- worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000185128.
- Wang, Y., Qian, X-J., Hadley, H.R., Lau, B.H.S. 1992. Phytochemicals potentiate interleukin-2 generated lymphokine-activated killer cell cytotoxicity against murine renal cell carcinoma. *Mol. Biother.* 4, 143-146.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, Vol. 1, World Health Organization, Geneva (1999). (ISBN:92-4-154517-8).
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85-369-760-2).
- Xu, F., Zhang, Y., Xiao, S., Lu, X., Yang, D., Yang, X., Li, C., Shang, M., Tu, P., Cai, S. 2006. Absorption and metabolism of Astragali radix decoction: *in silico, in vitro,* and a case study *in vivo. Drug Metab. Dispos.* 34, 913-924.
- Yeung, K.S., Gubili, J., Cassileth, B.R. 2011. An evidence-based review of *Astragalus membranaceus* (Astragalus) for cancer patients, in: Cho, W. C.S. (Ed.), *Evidence-based Anticancer Materia Medica,* Springer, Dordrecht. (ISBN: 978-9400705258).
- Zhang, G., Ou, R., Li, F., Wu, J., Zheng, L., Tong, Y., Liu, Y., Liu, Z., Lu, L. 2016. Regulation of drug-metabolizing enzymes and efflux transporters by Astragali radix decoction and its main bioactive compounds: implication for clinical drug-drug interactions. *J. Ethnopharmacol.* 180, 104-113.

- Zhang, L., Shergis, J.L., Yang, L., Zhang, A.l., Guo, X., Zhang, L., Zhou, S., Zeng, L., Mao, W., Xue, C.C. 2019. *Astragalus membranaceus* (Huang Qi) as adjunctive therapy for diabetic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *J. Ethnopharm.* 239, Article ID. 111921. doi: 10.1016/j.jep.2019.111921.
- Zhang, J., Wu, C., Gao, L., Du, G., Qin, X. 2020. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: A research review on the pharmacological effects. *Adv. Pharmacol.* 87, 89-112.
- Zhang, Y.-H., Zhang, Y.-J., Guo, Y.-L., Li, W.-J., Yu, C. 2013. Astragaloside IV inhibited the activity of CYP1A2 in liver microsomes and influenced theophylline pharmacokinetics in rats. *J. Pharmacy Pharmacol.* 65, 149-155.
- Zhou, R.-N., Song, Y.-L, Ruan, JQ., Wang, Y.-T., Yan, R. 2012. Pharmacokinetic evidence on the contribution of intestinal bacterial conversion to beneficial effects of astragaloside IV, a marker compound of Astragali radix, in traditional oral use of the herb. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 27, 586-597.

Devedikeni

Silybum marianum (L.) Gaertn.

Devedikeni (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.; Milk thistle), Asteraceae familyasına kayıtlı bir Akdeniz bitkisidir. Bitki Anadolu'da Meryemana dikeni ve gengel adıyla da tanınır. Bitkinin olgunlaşmış meyveleri kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022). Devedikeni meyvelerinden elde edilen ekstre %65-80 silimarin ve %20 -35 yağ asitleri içerir. Silimarin, silibinin, izosilibinin, silidianin, silikristin, izosilikristin flavonolignanlarını ve bir flavonoit olan taksifolin bileşiğini içeren bir karışımdır (Wagner *ve ark.*, 1968). Silibinin, silimarin içindeki ana flavonolignan bileşiği olup (%60-70) silibin A ve B, izosilibinin ise izosilibin A ve B diastereoizomerlerini 1:1 oranında içerir. Silikristin, izosilikristin ve silidianin bileşikleri ise yapısal izomer olan flavonolignan bileşikleridir (AbouZid *ve* Ahmed, 2013) (Şekil 1).



Şekil 1. Devedikeni (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Meyvelerin yapısında ayrıca silihermin, neosilihermin A ve B gibi flavonolignanlar ile taksifolin, kersetin, dihidrokemferol, kemferol, apigenin, naringin, eriyodiktiyol ve krizoeriyol gibi flavonoitler yer alır. Meyvelerde ayrıca dihidrokoniferil alkol, steroller, proteinler, sabit yağ ve müsilaj da bulunmaktadır (Bruneton, 1995; Drouet *ve ark.*, 2018; Özbek *ve* Yuca, 2017; Pradhan *ve* Girish, 2006).

Devedikeni meyveleri geleneksel olarak sarılık, safra kesesi rahatsızlıkları ve kolik gibi karaciğer, dalak ve safra kesesi bozuklukları için kullanılmıştır. Toz edilen meyveler bal ile karıştırılarak veya meyvelerden hazırlanan çaylar (infüzyon) ve ilaç şekilleri (tablet, kapsül vb.) akut ya da kronik karaciğer hastalıklarında (hepatit, siroz), safra kesesi taşlarında ve mantar (*Amanita phalloides*) zehirlenmelerinde tedaviye yardımcı olarak kullanılır. Meyveler hazımsızlık şikayetlerinde, kabızlık, şeker (diyabet), âdet görememe (amenore), rahim kanamaları ve varis kanamaları ile basur (hemoroit) tedavisinde de yararlıdır. Devedikeni meyveleri ayrıca emziren annelerde süt üretimini uyarmak için kullanılır. Nezle ve akciğer zarı iltihabı (plörezi, zatülcenp) gibi rahatsızlıklarda yatıştırıcı olarak da kullanılmıştır. Devedikeni ekstresinin karaciğer yenileyici, antienflamatuvar, bağışıklık sistemini güçlendirici (immünomodülatör), antifibrotik, antilipit ve antioksidan etkileri vardır. Etkiden sorumlu olan bileşikler flavonolignanlardır. Ana bileşen olan silibinin hipokolesterolemik (kolesterol düşürücü) ve prostat kanserinde koruyucu etki gösterir. Silibinin prostat kanseri olgusunda PSA (prostata özgül antijen) düzeyini düşürmekte, topikal (deri üzerine) uygulamalarda cilt üzerinde antienflamatuvar etki göstermekte, UV-B radyasyonlarına ve güneş yanıklarına karşı koruyucu etki sergilemekte, bazı kanserlerin önlenmesi ve tedavisi konusunda da etkili olmakta ve bazı kanser hastaları tarafından destekleyici olarak kullanılmaktadır (Blumenthal *ve ark.*, 1998; Bright-Gbebry *ve ark.*, 2011; Damery *ve ark*, 2011; Demirezer *ve ark.*, 2022; Drouet *ve ark.*, 2018; Greenlee *ve ark.*, 2007; Huseini *ve ark.*, 2006; Özbek *ve* Yuca, 2017; Sharma *ve ark.*, 2001; Werneke *ve ark.*, 2004; WHO Monographs, 2002; Zi *ve* Agarwal., 1999).

Devedikeni meyveleri önerilen doz aralığında alındığında bildirilen hafif yan etkilerle birlikte (gastrointestinal rahatsızlıklar, hafif müshil etkisi, baş ağrısı, baş dönmesi ve nadir görülen hafif alerjik reaksiyon) güvenli ve iyi tolere edilen bir drog olarak kabul edilir (Oga *ve ark.*, 2016). Devedikeni meyve ve ekstreleri ile etkiden sorumlu silimarin bileşiğinin

etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte karaciğeri koruyucu etkileri, lipit peroksidasyonunun baskılanması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun azaltılması ve serbest radikallerin temizlenmesi aracılığıyla gerçekleşen antioksidan etkilere atfedilmektedir.

Devedikeni ekstresinin ağız yoluyla alınması halinde biyoyararlanımı düşüktür ve yarılanma ömürleri oldukça kısadır (Gurley *ve ark.*, 2012; Hawke *ve ark.*, 2010; Wen *ve ark.*, 2008). Bu durum, ekstrede bulunan ve çözünürlüğe yardımcı maddelerin içeriği (flavonoitler, fenol türevleri, aminoasitler, proteinler, vb.) ve miktarı ile ekstrenin ana bileşeninin (silibinin vd.) konsantrasyonu gibi pek çok nedene bağlı olabilir (Butterweck *ve* Derendorf, 2006). Devedikeni ekstrelerindeki silimarin konsantrasyonu %40-80 arasında değişebilmektedir (Pradhan *ve* Girish, 2006). Ağız yolu ile alındıktan sonra devedikeni ekstresi içindeki maddeler (silimarinin ana bileşeni olan silibinin ve diğerleri) yoğun bir şekilde karaciğer-bağırsak-karaciğer döngüsüne (enterohepatik dolaşım) girer. Silibinin'in yarılanma ömrünün oldukça kısa (6 saat) olduğu; %75-80 kadarının glukuronit ve sülfat konjugatlarına dönüştükten sonra safra ile atıldığı; %3-8 kadarının idrarla değişmeden atıldığı; safra içindeki etken madde oranının serumdaki miktardan 100 kat fazla olduğu ve safradaki silibinin'in %20-40 kadarının geri kazanıldığı, kalanının da feçesle değişmeden atıldığı belirlenmiştir (Bijak, 2017). Diğer taraftan bitkisel ürünlerin etiketlerinde beyan edilen ürün içeriklerinin çoğu zaman doğru beyanı yansıtmadığı, ürünlerin birçoğunun katıştırmalar (tağşiş) ve/veya ağır metaller taşımaları sık karşılaşılan durumlardır (Ernst, 2002; Garrard *ve ark.*, 2003; Gurley, 2012; Posadzki *ve ark.*, 2013). Bu tip durumlara devedikeni ürünlerinde de rastlanmaktadır. Ticari olarak mevcut devedikeni ürünlerinin taşıdığı silimarin oranları etiketteki oranlara göre değişebilmekte ve bazı formülasyonlar daha iyi bir biyoyararlanıma sahip olabilmektedir (Grimstein *ve* Huang, 2018; Schulz *ve ark.*, 1995). Dolayısı ile ürünler arasında görülen bu tarz farklılıklar ağız yoluyla alınan devedikeni ekstrelerindeki etken maddelerin farmakokinetiğini ve biyoyararlanımını değiştirebilmektedir.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Devedikeni ekstrelerinin ana maddesi olan silibinin (ve diğer flavonolignanlar) karaciğerde hem faz I hem de faz II kademelerinde biyotransformasyona uğrarlar. Özellikle faz II aşamasındaki biyotransformasyon

süreçleri sonunda silibinin glukuronat ve sülfat konjugatları oluşur. Oluşan silibinin konjugatları daha sonra safra akışı ile bağırsak yoluna taşınır ve bağırsak enzimleri tarafından hidroliz edilirler. Böylece geri emilebilen silibinin açığa çıkar ve enterohepatik dolaşım tamamlanmış olur.

Devedikeni bitkisinin halk tıbbındaki geniş kullanımı nedeniyle, bu bitki ile ilaçlar arasındaki etkileşim potansiyelini inceleyen bazı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılmış ve devedikeni ekstrelerinin veya etken maddesi silibinin ilaç metabolizasyonundan sorumlu faz I ve faz II enzimleri ile ilaçların taşınmasında rol oynayan taşıyıcı proteinler üzerindeki etkileri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Silibinin'in farmakokinetiğine ilişkin yapılan çalışmalarda birbiri ile ters düşen sonuçlara ulaşılmıştır. Devedikeni ekstrelerinin veya flavonolignanlarının ilaç metabolize edici sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri üzerindeki etkileri *in vitro* modeller üzerinde araştırıldığında CYP3A4 izoenziminin inhibe olduğu görülmüştür. Sürdürülen çalışmalarda alınan sonuçlara dayanarak, ağız yoluyla alınan ekstrelerdeki flavonolignanların karaciğer ve bağırsak duvarındaki CYP izoenzimlerinin bağlanma bölgeleri için rekabet edebilecek konsantrasyonlara ulaşarak bu noktalara yarışmalı olarak bağlanabilecekleri değerlendirilmiştir (Saller *ve ark.*, 2001). Buna karşılık klinik değerlendirmelerde ise aynı izoenzimin substratı olan bazı ilaçların kan düzeylerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Bu şaşırtıcı sonuçlar ya devedikeni ekstresinin CYP3A4 izoenzimi üzerinde bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmış ya da kullanılan devedikeni dozu ile ilişkilendirilmiştir (Beckmann-Knopp *ve ark.*, 2000; Budzinski *ve ark.*, 2000; Etheridge *ve ark.*, 2007; Sridar *ve ark.*, 2004; Venkataramanan *ve ark.*, 2000; Vieira ve Huang, 2012; Williamson *ve ark.*, 2009; Zou *ve ark.*, 2002; Zuber *ve ark.*, 2002).

Bazı *in vitro* çalışmalarda devedikeni ekstrelerinin ve/veya silibinin bileşiğinin CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1 izoenzimlerini düşük veya orta düzeyde inhibe ettikleri belirlenmiş, ancak *in vivo* seviyelerde gerekli inhibitör konsantrasyonlara ulaşılamadığı görüldüğünden, alınan sonuçlar klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (Beckmann-Knopp *ve ark.*, 2000; Brantley *ve ark.*, 2010; Doehmer *ve ark.*, 2008; Etheridge *ve ark.*, 2007; Fuhr *ve ark.*, 2007; Gurley *ve ark.*, 2008; Han *ve ark.*, 2009a; Sridar *ve ark.*, 2004; Vieira *ve* Huang, 2012; Zou *ve ark.*, 2002; Zuber *ve ark.*, 2002). Bazı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda ise devedikeni özütlerinin

CYP2A1, CYP2E1 ve CYP2D6 izoenzimlerini inhibe etmedikleri ve bu nedenle de bu izoenzimlerin substratı olan ilaçların metabolizmalarını etkilemedikleri anlaşılmıştır (Doehmer *ve ark.*, 2008; Etheridge *ve ark.*, 2007; Gurley *ve* Hagan, 2003; Vieira *ve* Huang, 2012; Zou *ve ark.*, 2002). Yapılan çalışmalar, bu tür inhibisyonların klinik olarak anlamlı olma ihtimalinin oldukça düşük olduğuna işaret etmektedir. İnsan denekler üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, standardize devedikeni özlerini içeren farmasötik formların klorzoksazon (CYP2E1 probu), debrizokin (CYP2D6 probu) digoksin (ABCB1 substratı), indinavir (CYP3A4 substratı), irinotekan (CYP3A4/UGT1A1 substratı) gibi değişik enzimler veya yolaklar üzerinden metabolize olan pek çok ilacın klinik farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bulunabilen bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, bazı klinik çalışmalarda varılan sonuçlar bu durumu sorgulatmaktadır. Örneğin, 14 günlük silimarin takviyesinin (3x140 mg/gün), sağlıklı gönüllülerde talinololün (ABCB1 substratı) AUC değerini %36 oranında artırdığı (ABCB1 inhibisyonunu düşündüren bir bulgu) görülmüştür. Ancak bu etki klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Başka bir çalışmada 9 gün boyunca sağlıklı yetişkinlere uygulanan 140 mg silimarin, metronidazol (CYP3A4/ABCB1 substratı) adlı ilacın ve onun ana metaboliti olan hidroksimetronidazol için AUC değerini ortalama %28 oranında azaltarak her iki maddenin de kandaki miktarlarını azaltmıştır (%28 ve %20 oranlarında) (Rajnarayana *ve ark.*, 2004). Bu sonuç olası bir etkileşime ilişkin ipuçları vermiş, fakat bu düşüşün klinik yönden bir öneminin olmayacağı vurgulanmıştır.

Farmakogenomik çalışmalar ile elde edilen bulgular, bitki-ilaç etkileşimi konusunda genetik polimorfizmlerin rollerine ışık tutan bir olgu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. İnsanlar üzerinde yürütülen bu çalışmalar, bitki-ilaç etkileşmeleri konusunda daha belirgin bulgulara ulaşmayı mümkün kılabilir ve yalnızca belirli popülasyonda meydana gelebilecek etkileşimlerin belirlenmesine de yardımcı olabilir. Örneğin, bir klinik çalışmada 14 gün süreli losartan (CYP2C9/CYP3A substratı) ve silimarin (3x140 mg/gün silimarin) uygulamasında CYP2C9*1/*1 genotipine sahip deneklerde losartan'ın kandaki düzeyi 2 kat artmış ve aktif metaboliti olan E-3174'e dönüşü azalmış; buna karşılık CYP2C9*1/*3 genotipe sahip olan kişilerde ise metabolizasyon normal düzeyde sürmüştür. Bu sonuçlar devedikeni ekstresi ve losartan arasındaki

etkileşim düzeyinin CYP2C9 genotipine bağlı olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, CYP2C9 izoenzimlerinin devedikeni ekstresi ile görülebilecek muhtemel etkileşimlere en açık enzim grubu olduğunu işaret etmesi açısından da önemlidir (Brantley *ve ark.*, 2010; Han *ve ark.*, 2009a).

Silimarin'in bazı hepatik *UDP-glukuronoziltransferaz* (UGT) enzimlerini inhibe edebileceği *in vitro* olarak gösterilmiştir. Bulgulara göre silimarin UGT1A1'in potansiyel inhibitörü olarak değerlendirilmiş ve bu inhibitor etkinin UGT1A9 ve UGT1A6 enzimlerine oranla çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak devedikeni ekstrelerinin bazı ilaçların metabolizmalarını bu yolaktan etkileyebilecekleri ve bu ilaçların kandaki düzeylerinin artmasına neden olabilecekleri düşünülmüştür (Sridar *ve ark.*, 2004; Venkataramanan *ve ark.*, 2000). Ancak bu değerlendirmelerin insan deneklerde yapılacak klinik çalışmalarla doğrulanmasının gerekli olduğu da belirtilmiştir.

In vivo hayvan deneylerinde yüksek silibinin dozlarının uzun süreli uygulanmasının faz II enzimlerinden *glutatyon S-transferaz* ve *kinon redüktaz* aktivitesini artırdığı görülmüş (Zhao *ve* Agarwal, 1999) ancak bu değerlendirmelerin insanlar üzerindeki geçerliliği klinik deneyler ile kanıtlanmamıştır.

In vitro olarak silimarin'in P-glikoprotein (P-gp) üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olsa da (van Erp *ve ark.*, 2005) insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda P-gp substratı ilaçlar üzerinde etkisi saptanmamıştır (van Erp *ve ark.*, 2005; Williamson *ve ark.*, 2009).

Bazı çalışmalarda silimarin'in *in vitro* olarak bazı organik anyon taşıyan polipeptitlerin (OATP1B1) modulatörü olduğu ve meme kanserine dirençli protein (BCRP) miktarını artırdığı belirtilmektedir. Dolayısı ile devedikeni ekstrelerinin kullanılmasının, bu yolla metabolize olan bazı ilaçların kandaki düzeylerinin yükselmesine yol açabileceği öngörülmüştür. Ancak yapılan klinik çalışmalarda bu öngörü doğrulanamamıştır (Deng *ve ark.*, 2008).

Devedikeni ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda yapılan çalışmaların bir bölümü doğrudan devedikeni meyve ekstresini taşıyan bitkisel ürünler üzerinde gerçekleştirilmiş; bir bölümü de silimarin veya silibinin üzerinde yapılmıştır.

Bu nedenle çalışmalarda elde edilen sonuçlar iki ayrı tablo halinde sunulmuştur (Tablo 1 ve 2)

Tablo 1. Devedikeni (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Aminopirin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Farelerde yapılan çalışma)	-	Leber *ve* Knauff, 1976
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Metronidazol	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve P-gp indüksiyonları) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Rajnarayana *ve ark.*, 2004
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/ Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Gurley *ve ark.*, 2004; Kawaguchi *ve ark.*, 2014
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			

Digoksin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma) (İlacın AUC[3] değerindeki %10'luk düşüş istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır)	-	Gurley *ve ark.*, 2006a
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi çok hafif miktarda artar (İlacın AUC değerindeki %10'luk artış istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Fuhr *ve ark.*, 2007 Williamson *ve ark.*, 2009
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Talinolol	İlacın kandaki düzeyi artar (Muhtemel P-gp inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Hastalarda kan basıncında ani düşüş, bradikardi, uyuşukluk, konvülziyonlar, bronkospazm, mide bulantısı ve kusma gibi yan etkiler görülebilir) (*)	Han *ve ark.*, 2009b
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			

Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu) (CYP2C9*1/*1 genotipi olan gönüllülerde yapılan çalışma. Losartanın metaboliti olan E-3174'e dönüşümü engellenir)	Hastalarda uyku hali, göğüs ağrısı, kalp ritminde bozukluk, görmede bulanıklık, soluk almada zorluk, öksürük, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülebilir(*)	Han *ve ark.*, 2009a
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (CYP2C9*1/*3 genotipi olan gönüllülerde yapılan çalışma. Losartanın metaboliti olan E-3174'e dönüşümü gerçekleşir)	-	Han *ve ark.*, 2009a
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
İrinotekan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hastalarda yapılan çalışma)	-	van Erp *ve ark.*, 2005
6-Merkaptopürin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (1-21 yaşındaki akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastası çocuklarda yapılan çalışma)	-	Ladas *ve ark.*, 2010

Metotreksat	İlacın kandaki düzeyi değişmez (1-21 yaşındaki akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastası çocuklarda yapılan çalışma)	-	Ladas *ve ark.*, 2010
Vinkristin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (1-21 yaşındaki akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastası çocuklarda yapılan çalışma)	-	Ladas *ve ark.*, 2010
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2004
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Fenilbutazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Farelerde yapılan çalışma)	-	Leber *ve* Knauff, 1976
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Rosuvastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)		Deng *ve ark.*, 2007
Öksürük İlaçları			

Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Kawaguchi *ve ark.*, 2014
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin (Hasta varfarin ile devedikeni + dolangaç (*Dioscorea*) + karahinndiba içeren bir gıda takviyesi de kullanmış)	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu) (Vaka raporu)	INR değerinde yükselme ve kanama riskinde artış	Lash *ve* Ward, 2020
	İlacın kandaki düzeyi artar (Fizyolojik esaslı farmakokinetik modelleme ile yapılan çalışma)	Hastalarda kanama riskinde artış beklenebilir(*)	Brantley *ve ark.*, 2014
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları			
Ranitidin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Rao *ve ark.*, 2007
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			

İndinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez veya çok az düzeyde değişir (İlacın biyoyararlanımındaki (AUC[3] değeri) düşüş istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Tolbutamid	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Kawaguchi *ve ark.*, 2014
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Debrizokin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Gurley *ve ark.*, 2004, 2008
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatifler)			
Midazolam (oral)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Gurley *ve ark.*, 2004, 2006b; Kawaguchi *ve ark.*, 2014

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve devedikeni ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[3] *AUC: İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

Tablo 2. Silimarin veya silibinin ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Metronidazol	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve P-gp indüksiyonu) (İlacın AUC[3] değerindeki %28'lik düşüş klinik olarak anlamlı bulunmamıştır) (Silimarin ile sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Klinik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmez	Rajnarayana *ve ark.*, 2004
Pirazinamid	İlacın metaboliti olan pirazinoik asitin kandaki düzeyi artar (Silibinin ile sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Wu *ve* Tsai, 2007
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			

Doksorubisin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (P-gp inhibisyonu) (Silimarin ile yapılan *in vitro* çalışmalar)	Belirtilmemiş	Zhang *ve* Morris, 2003.
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Rosuvastatin	İlacın kandaki düzeyi çok hafif düzeyde değişebilir (Silimarin ile sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Deng *ve ark.*, 2008
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Ranitidin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Silimarin ile sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Rao *ve ark.*, 2007
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (CYP2C9 inhibisyonu) (Silibinin ile prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışma)	Hastalarda kanama riskinde artış beklenebilir(*)	Brantley *ve ark.*, 2010
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			

Darunavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez veya çok az azalır (İlacın AUC[3] değerindeki %15'lik düşüş klinik olarak anlamlı bulunmamıştır) (Silimarin ile hastalar üzerinde yapılan çalışma)	-	Moltó *ve ark.*, 2012
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez veya çok az azalır (İlacın AUC[3] değerindeki %15'lik düşüş klinik olarak anlamlı bulunmamıştır) (Silimarin ile HIV hastaları üzerinde yapılan çalışma)	-	Moltó *ve ark.*, 2012

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve silimarin veya silibinin ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.kullanılmıştır. Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *AUC: İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Devedikeni (*Silybum marianum* (L.) meyveleri geleneksel olarak, sarılık, safra kesesi rahatsızlıkları ve kolik gibi karaciğer, dalak ve safra kesesi bozuklukları için kullanılmıştır. Meyveler ve onlardan hazırlanan ilaç şekilleri akut ya da kronik karaciğer hastalıklarında (hepatit, siroz), safra kesesi taşlarında ve mantar (*Amanita phalloides*) zehirlenmelerinde

tedaviye yardımcı olarak kullanılır. Bu etkilerinin yanı sıra meyveler hazımsızlık şikayetlerinde, kabızlık, şeker (diyabet), âdet görememe (amenore), rahim kanamaları ve varis kanamaları ile basur tedavisinde ve emziren annelerde süt üretimini uyarmak için kullanılmaktadır. Nezle ve akciğer zarı iltihabı (plörezi, zatülcenp) gibi rahatsızlıklarda da yatıştırıcı etkilerinden yararlanılmıştır.

Devedikeni meyveleri, önerilen doz aralığında kullanıldığında, bazı küçük yan etkiler haricinde genel olarak güvenli ve iyi tolere edilen bir drog olarak kabul edilir

Devedikeni ekstresi içeren farmasötik (ilaç şekli) formlar ile ilaçlar arasındaki etkileşimi ortaya koymak üzere yapılan çalışmalar bu konuda kesin yargıya varılabilecek kadar kesin değerlendirmelere imkan vermemektedir. *In vitro* çalışmalar, devedikeninin çeşitli bazı CYPP450 izoenzimlerini inhibe ederek veya P-glikoprotein ile taşınmalarını etkileyerek bu yollarla metabolize olan ilaçlarla etkileşime girebileceğini göstermektedir. Çalışılan CYP izoenzimleri arasında en hassas formların CYP2C9 ve CYP3A4 izoformları gibi görülmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde ve bitki ekstrelerinin ağız yoluyla alımı sonrası biyoyararlanımlarının genel olarak çok düşük olması ve bileşiklerin eliminasyon (atılım) ve yarılanma ömürlerinin kısa olması göz önüne alındığında, devedikeni ekstreleri ile ilaçlar arasındaki etkileşim riskinin oldukça düşük olduğu söylenebilir.

Bitkisel ürün pazarında yer alan ürünler incelendiğinde, aynı tıbbi bitkiden hazırlandığı ifade edilen ürünler arasında hem içerik ve hem de etki profili bakımından farklılıklar olduğu oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Benzer sıkıntılar devedikeni meyvelerinden hazırlanan farmasötik formlar arasında da mevcuttur. Standardize edilmemiş devedikeni ekstreleri içeren ürünler ile standardize edilmiş ekstrelerin kimyasal içerikleri arasında farklılıklar görülmektedir. Diğer yandan standardize olduğu beyan edilen ekstreler, birden fazla üretici tarafından çeşitli dozaj formlarında formüle edildiğinde de ortaya etki ve güvenilirlik açısından sorunlar çıkabilmektedir. Üreticinin tavsiye ettiği doz ve kullanım süresindeki değişkenlik de dikkate alınması gereken diğer faktörlerdir. Ayrıca dozaj formunun dağılma, çözünme, absorbsiyon gibi unsurlarındaki tutarsızlıklar da etken maddelerin enterohepatik dolaşımdaki farmakokinetiğini, hız ve miktarını etkileyebilir (Grimstein *ve* Huang, 2018; Gurley, 2012).

Genel açıdan bakıldığında devedikeni ekstreleri ile ilaçlar arasında çok ciddi etkileşimlerin olmayacağı söylenebilir. Ancak yine de sağlık uzmanları her türlü veriyi iyi değerlendirerek ve devedikeni ekstresi-ilaç etkileşiminde ürün kalitesinin ve dozunun önemli olabileceği gerçeğini göz ardı etmeksizin hastalarını bu tip etkileşimlere karşı uyarmalı ve olası sonuçları doğru yaklaşımlarla değerlendirerek klinik açıdan izlemelidir.

Kaynaklar

- AbouZid, S., Ahmed, O.M. 2013. Silymarin flavonolignans: Structure–activity relationship and biosynthesis. *Studies in Natural Products Chemistry*, 40, 469-484.
- Beckmann-Knopp, S., Rietbrock, S., Weyhenmeyer, R., Böcker, R.H., Beckurts, K.T., Lang, W., Hunz, M., Fuhr, U. 2000. Inhibitory effects of silibinin on cytochromes P-450 enzymes in human liver microsomes, *Pharmacol. Toxicol.* 86, 250-256.
- Bijak, M. 2017. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.)-Chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules*, 22, 1942-1952.
- Blumenthal, M., Busse, W.R., Goldberg, A., Gruenwald, J., Hall, T., Riggins, W.R., Rister, R.S., Klein, S., Tyler, V.E. (Eds.). 1998. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Willliams & Wilkins, Austin, TX. (ISBN: 978-0967077222).
- Brantley, S.J., Gufford, B.T., Dua, R., Fediuk, D.J., Graf, T.N., Scarlett, Y.V., Frederick, K.S., Fisher, M.B., Oberlies, N.H., Paine, M.F. 2014. Physiologically based pharmacokinetic modeling framework for quantitative prediction of an herb–drug interaction. *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 3, 107-115.
- Brantley, S.J., Oberlies, N.H., Kroll, D.J., Paine, M.F. 2010. Two flavonolignans from milk thistle (*Silybum marianum*) inhibit CYP2C9-mediated warfarin metabolism at clinically achievable concentrations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 332(3), 1081-1087.
- Bright-Gbebry, M., Makambi, K., Rohan, J.P., Llanos, A.A., Rosenberg, L., Palmer, J.R., Adams-Campbell, L.L. 2011. Use of multivitamins, folic acid and herbal supplements among breast cancer survivors: the black women's health study. *BMC Complement. Altern. Med.* 11(1), 30-35.
- Bruneton, J. 1995. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, Lavoisier Publishing, Paris. (ISBN: 978-1898298137).

- Budzinski, J.W., Foster, B.C., Vandenhoek, S., Arnason, J.T. 2000. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomed.* 7, 273-282.
- Butterweck, V., Derendorf, H. 2006. Pharmakokinetics of botanical products, in: Lam, YWF, Huang, S-M, Hall, SD (Eds.) *Herbal Supplements-Drug Interactions. Scientific and Regulatory Perspectives.* Taylor & Francis Group, LCC, New York. (ISBN: 978-0824725389).
- Damery, S., Gratus, C., Grieve, R., Warmington, S., Jones, J., Routledge, P., Greenfield, S., Dowswell, G., Sherriff, J., Wilson, S. 2011. The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey. *Br. J. Cancer,* 104(6), 927-933.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Deng, J.W., Shon, J.-H., Shin, H.-J. Park, S.-J., Yeo, C.-W., Zhou, H.-H., Song, I.-S., Shin, J.-G. 2008. Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Pharm. Res.* 25, 1807-1814.
- Doehmer, J., Tewes, B., Klein, K.-U., Gritzko, K., Muschick, H., Mengs, U. 2008. Assessment of drug–drug interaction for silymarin. *Toxicol. in Vitro,* 22, 610-617.
- Drouet, S., Abbasi, B.H., Falguières, A., Ahmad, W., Ferroud, S.C., Doussot, J., Vanier, J.R., Lainé, E., Hano, C. 2018. Single laboratory validation of a quantitative core shell-based LC separation for the evaluation of silymarin variability and associated antioxidant activity of Pakistani ecotypes of milk thistle (*Silybum marianum* L.). *Molecules*, 23, 904-921.
- Ernst, E. 2002. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J. Int. Med.* 252, 107-113.
- Etheridge, A.S., Black, S.R., Patel, P.R., So, J., Mathews, J.M. 2007. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, *Ginkgo biloba*, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med.* 73, 731-741.
- Fuhr, U., Beckmann-Knopp, S., Jetter, A., Lück, H., Mengs, U. 2007. The effect of silymarin on oral nifedipine pharmacokinetics. *Planta Med.* 73, 1429-1435.
- Garrard, J., Harms, S., Eberly, L.E., Matiak, A. 2003. Variations in product choices of frequently purchased herbs: caveat emptor. *Arch. Intern. Med.* 163, 2290-2295.
- Greenlee, H., Abascal, K., Yarnell, E., Ladas E. 2007. Clinical applications of *Silybum marianum* in oncology. *Integr. Cancer Ther.* 6(2), 158-165.
- Grimstein, M., Huang, S. 2018. A regulatory science viewpoint on botanical-drug interactions. *J. Food Drug Anal.* 26 (2), 12-25.

- Gurley, B.J. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-1): Origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1478-1489.
- Gurley, B.J., Barone, G.W., Williams, D.K., Carrier, J., Breen, P., Yates, C.R, Song, P. Hubbard, M.A., Tong, Y., Cheboyina, S. 2006a. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab. Dispos.* 34, 69-74.
- Gurley, B.J., Fifer, E.K., Gardner, Z. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-2): Drug interactions involving, popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1490-1514.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, B., Carrier, J., Khan, I.A., Edwards, D.J. Shah, A. 2004. *In vivo* assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76, 428-440.
- Gurley, B.J., Hagan, D.W. 2003. Herbal and dietary supplement interactions with drugs, in: McCabe, BJ, Jonathan, EHF, Wolfe, J (Eds.). *Handbook of Food-Drug Interactions*, CRC Press, Boca Raton. (ISBN: 0-8493-1531-X).
- Gurley, B., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Thaden, J., Tong, Y., Gentry, W.B. Breen, P., Carrier, D.J., Cheboyina, S. 2006b. Assessing the clinical significance of botanical supplementation on human cytochrome P450 3A activity: comparison of a milk thistle and black cohosh product to rifampin and clarithromycin. *J. Clin. Pharmacol.* 46, 201-213.
- Gurley, B.J., Swain, A., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Barone, G., Hartsfield, F., Tong, Y., Carrier, D.J., Cheboyina, S., Battu, S.K. 2008. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 755-763.
- Han, Y., Guo, D., Chen, Y., Chen, Y., Tan, Z.-R., Zhou, H.-H. 2009a. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65(6), 585-591.
- Han, Y., Guo, D., Chen, H., Y, Tan, Z.-R., Zhou, H.-H. 2009b. Effect of continuous silymarin administration on total talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Xenobiotica* 39, 694-699.
- Hawke, R.L., Schrieber, S.J., Soule, T.A., Wen, Z., Smith, P.C., Reddy, K.R., Wahed, A.S., Belle, S.H., Afdhal, N.H., Navarro, V.J., Berman, J., Liu, Q.-Y., Doo, E., Fried, M.W. 2010. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Pharmacol.* 50, 434-449.

- Huseini, H.F., Larijani, B., Heshmat, R., Fakhrzadeh, H., Radjabipour, B., Toliat, T., Raza, M. 2006. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytother. Res.* 20(12), 1036-1039.
- Kawaguchi-Suzuki, M., Frye, R.F., Zhu, H.-J., Brinda, B.J., Chavin, K.D., Bernstein, H.J., Markowitz, J.S. 2014. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab. Dispos.* 42, 1611-1616.
- Ladas, E.J., Kroll, D.J., Oberlies, N.H., Cheng, B., Ndao, D.H., Rheingold, S.R., Kelly, K.M. 2010. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer,* 116, 506-513.
- Lash, D.B., Ward, S. 2020. CYP2C9-mediated warfarin and milk thistle interaction *J. Clin. Pharm. Ther.* 45, 368-369.
- Leber, H.W., Knauff, S. 1976. Influence of silymarin on drug metabolizing enzymes in rat and man. *Arzneimittelforschung,* 26, 1603-1605.
- Moltó, J., Valle, M., Miranda, C., Cedeño, S., Negredo, E., Clotet, B. 2012. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of darunavir-ritonavir in HIV-infected patients. *Antimicro. Agents Chemother.* 56, 2837-2841.
- Oga, E.F., Sekine, S., Shitara, Y., Horie, T. 2016. Pharmacokinetic herb-drug interactions: Insight into mechanisms and consequences. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 41,93-108.
- Özbek, H., Yuca, H. 2017. *Silybum marianum*, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*. 3.Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 295-307.
- Pradhan, S.C., Girish, C. 2006 Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J. Med. Res.* 124, 491-504.
- Rajnarayana, K., Reddy, M.S., Vidyasagar, J., Krishna, D.R. 2004. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research,* 54, 109-113.
- Rao, B.N., Srinivas, M., Kumar, Y.S., Rao, Y.M. 2007. Effect of silymarin on the oral bioavailability of ranitidine in healthy human volunteers. *Drug Metabol. Drug Interact.* 22, 175-185.
- Saller, R., Meier, R., Brignoli, R. 2001. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs,* 61, 2035-2063.
- Schulz, H.U., Schurer, M., Krumbiegel, G., Wächter, G., Weyhenmeyer,

R., Seidel, G. 1995. The solubility and bioequivalences of silymarin preparations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research,* 45, 61-64.

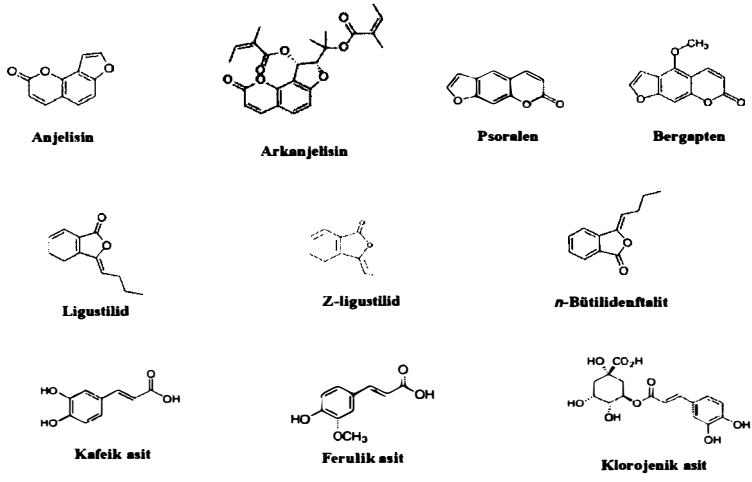
- Sharma, Y., Agarwal, C., Singh, A.K., Agarwal, R. 2001. Inhibitory effect of silibinin on ligand binding to erbB1 and associated mitogenic signaling, growth, and DNA synthesis in advanced human prostate carcinoma cells. *Mol. Carcinog.* 30, 224-236.
- Shi, S., Klotz, U. 2012. Drug interactions with herbal medicines *Clin. Pharmakokinet.* 51(2), 77-104.
- Sridar, C, Goosen, TC, Kent, U.M., Williams, J.A., Hollenberg, P.F. 2004. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Dispos.* 32, 587-594.
- van Erp, N.P.H., Baker, S.D., Zhao, M., Rudek, M.A., Guchelaar, H.-J., Nortier, J.W.R., Sparreboom, A., Gelderblom, H. 2005. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin. Cancer Res.* 11, 7800-7806.
- Venkataramanan, R., Ramachandran, V., Komoroski, B.J., Zhang, S., Schiff, P.L., Storm, S.C. 2000. Milk thistle, an herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronsyl transferase in human hepatocyte cultures, *Drug Metab. Dispos.* 28, 1270-1273.
- Vieira, M.L.T., Huang, S.-M. 2012. Botanical-drug interactions: A scientific perspective. *Planta Med.* 78, 1400-1415.
- Wagner, H., Hörhammer, L., Münster, R. 1968. On the chemistry of silymarin (silybin), the active principle of the fruits from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (*Carduus marianus* L.) [Zur Chemie des Silymarins (Silybin), des Wirkprinzips der Früchte von *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (*Carduus marianus* L.)]. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research,* 18(6), 688-696.
- Wen, Z., Dumas, T.E., Schrieber, S.J., Hawke, R.L., Fried, M.W., Smith, P.C. 2008. Pharmacokinetics and metabolic profile of free, conjugated, and total silymarin flavonolignans in human plasma after oral administration of milk thistle extract. *Drug Metab. Dispos.* 36, 65-72.
- Werneke, U., Earl, J., Seydel, C., Horn, O., Crichton, P., Fannon, D. 2004. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br. J. Cancer,* 90(2), 408-413.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 2002. Vol. 2, World Health Organization, Geneva. (ISBN: 92-4-154537-2).
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Wu, J.-W., Tsai, T.-H. 2007. Effect of silibinin on the pharmacokinetics of pyrazinamide and pyrazinoic acid in rats. *Drug Metab. Dispos.* 35, 1603-1610.
- Zhang, S., Morris, M.E. 2003. Effects of flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-lycoprotein-mediated transport. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304(3), 1258-1267.

- Zhao, J., Agarwal, R. 1999. Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of silymarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: implications in cancer chemoprevention, *Carcinogenesis,* 20, 2101-2108.
- Zi, X., Agarwal, R. 1999. Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 7490-7495.
- Zou, L., Harkey, M.R., Henderson, G.L. 2002. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci.* 71, 1579-1589.
- Zuber, R., Modrianský, M., Dvořák, Z., Robovský, P., Ulrichová, J., Šimánek, V., Anzenbacher, P. 2002. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother. Res.* 16, 632-638.

Dong Quai (Çin Melekotu)
Angelica sinensis (Oliv.) Diels

Dong quai[11] (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels; Çin melekotu), Apiaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Dişi ginseng olarak da bilinen *A. sinensis*, Doğu Asya'daki serin yüksek rakımlı dağlarda yetişir. Bitkinin sarımsı kahverengi kökü drog olarak kullanılır (umms.org).

Dong quai köklerinden elde edilen ekstre, kumarinler (anjelisin, arkanjelisin, bergapten, ostol, psoralen-lineer furanokumarin ve ksanto-toksin), uçucu yağlar, organik asitler (kafeik, klorojenik, ferulik asit), ftalitler (Z-ligustilid, *n*-butilideneftalid, ligustilid, *n*-butilftalid), B12 vitamini, folik asidin aktif formu olan folinik asit ve çeşitli polisakkaritler taşır. *n*-butilideneftalid, ligustilid ve ferulik asit kalite kontrolü için kullanılan bileşikleridir (Hook, 2014; Hywood, A., 2010; Willamson *ve ark.*, 2009) (Şekil 1).



Şekil 1. Dong quai (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels) köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

[11] *Angelica sinensis* bitkisel ürün pazarlarında (dünyada ve ülkemizde) ve bilim dünyasında yaygın olarak 'Dong quai' adıyla bilinir. Bu nedenle metin başlığında da bu isim kullanılmıştır.

Dong quai kökü menopoz şikayetlerinde, âdet sancısı ve buna bağlı migrende toz, çay veya tentür şeklinde kullanılır. Ayrıca romatizma, ülser, anemi, kabızlık, sedef hastalığı, hipertansiyon tedavisi ve alerjik durumları hafifletmek için de kullanılmıştır. İçerdiği bileşiklerden ferulik asit, başta antienflamatuvar ve immünostimülatör etkiler olmak üzere birçok biyoaktivite sergiler. *Z*-ligustilid antienflamatuvar, antikanser, nöroprotektif ve antihepatotoksik etkiler gösterir. *n*-bütilideneftalid, antienflamatuvar, antikanser ve antikardiyovasküler etkilere sahiptir (Chao *ve* Lin 2011; Demirezer *ve ark.*, 2022; Willamson *ve ark.*, 2009).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Vaka raporlarında dong quai (Çin melekotu) bitkisinin köklerinin varfarine yanıt olarak kanama süresini artırabileceği belirtilmiştir. Atriyal fibrilasyonu olan ve varfarin alan 46 yaşında bir kadın, 4 hafta boyunca dong quai aldıktan sonra protrombin zamanında ve INR'de iki kattan fazla bir artış olmuş; protrombin zamanı ve INR düzeyi bitki kullanımı kesildikten 4 hafta sonra normale dönmüştür. Başka bir vakada, 10 yıldır varfarin kullanan bir kadında, dong quai kullanmaya başladıktan bir ay sonra yaygın morarma ve INR artışı olmuştur (Page *ve* Lawrence, 1999). Klinik raporlar dışında deneysel olarak da varfarin ile etkileşim belirtilmiştir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, varfarin ve kumarin içeren dong quai eş zamanlı kullanıldığında protrombin sürelerinin artma eğiliminde olduğu bulunmuştur (Lo *ve ark.*, 1995). Bir *in vitro* çalışmada ise bitkinin kendisi protrombin süresini bir miktar artırmıştır (Jones *ve ark.*, 2001) veya hiç artırmamıştır (Heck *ve ark.*, 2000). Dong quai bileşenlerinden biri olan ferulik asit, kan dolaşımında trombositlerin polimerizasyonunu inhibe edebilir. Ayrıca 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve adenozin difosfat (ADP)'ın trombosit salımını geciktirir. Hem ferulik asit hem de dong quainin sulu ekstresinin trombosit agregasyonu ve serotonin salımını inhibe ettiği bulunmuştur (Li *ve ark.*, 2014; Zhu, 1987).

Dong quai östrojenik bileşikler içermesi nedeniyle östrojenlerle aditif veya antagonistik olarak etkileşebilir. Dong quai'nin östrojen antagonistleri ile de aditif etkileşim gösterebileceği ve teorik olarak tamoksifen gibi östrojen antagonistlerinin etkilerini baskılayabileceği düşünülmektedir (Willamson *ve ark.*, 2009). Çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, dong quai kök ekstresinin östradiolün östrojen reseptörüne bağlanma-

sını engellediği ve rahim büyümesini artırdığı (östrojenik etkiler) gösterilmiştir. Bununla birlikte, östrojenler tarafından indüklenen uterus c-myc mRNA seviyelerini de azaltmıştır (Eagon *ve ark.,* 1997). Ancak randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, menopoz sonrası döneme girmiş 71 kadına günde 4,5 g *Angelica sinensis* kökü verildiğinde endometriyal kalınlıkta veya vajinal olgunlaşmada önemli östrojen benzeri tepkiler görülmediği ve deneklerin menopoz semptomlarını hafifletmediği gözlenmiştir (Hirata *ve ark.*, 1997).

Dong quai ayrıca içeriğinde psoralen ve bergapten gibi, ışığa duyarlılaştırıcı özelliği ile bilinen bileşikler, sülfat ve kinolon grubu antimikrobiyaller veya sarı kantaron (St. John's wort), gibi doğal ürünlerle ve ilaçlarla kombine edildiğinde fototoksisite riski teorik olarak artabilir (Scott *ve* Elmer, 2002).

Metotreksat ve ACE inhibitörlerinin güneşe karşı artan hassasiyete neden olduğu, güneş yanığı veya deri döküntüsü riskini artırdığı bilinmektedir. Dong quai de bu soruna neden olabileceğinden, bu ilaçlarla tedavi sırasında benzer etki gösteren bitkisel ürünleri almak riski artırabilir. Eş zamanlı kullanımda güneş kremi kullanılması veya güneşe maruz kalma sırasında koruyucu giysiler giyilmesi gerekebilir (ebsco.com, 2022).

Angelica sinensis'in su ve etanol ekstreleri sıçan karaciğeri CYP2D6 ve CYP3A4 aktivitesini artırmıştır (Tang *ve ark.*, 2006). Köklerin metanol ekstresi CYP2A6, CYP2B6 ve CYP2C19 enzimlerini inhibe etmiştir (Sevior *ve ark.*, 2010).

Dong quai ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Dong quai (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Sıtma İlaçları (Antimalaryal İlaçlar)			
Hidroksiklorokin	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	İlacın yan etkisinde artma, akut retinopati, maküler ödem	Lian *ve ark.*, 2022
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Tamoksifen	Belirtilmemiş (*In vivo* çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Yen *ve ark.*, 2022
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan sulandırıcı İlaçlar Antikoagulan/Antiplatelet İlaçlar			
Aspirin	Belirtilmemiş	Kanama riski	Fung *ve ark.*, 2017; Lee *ve ark.*, 2015
Varfarin	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	INR[3] artışı, protrombin zamanında artış, morarma	Fugh-Berman, 2000; Lee *ve ark.*, 2007; Li *ve ark.*, 2014; Page *ve* Lawrence, 1999
	Belirtilmemiş (Tavşanlarda yapılan çalışma)	Protrombin zamanında değişiklik gözlenmedi	Lo *ve ark.*, 1995

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

SONUÇ

Vaka raporları, dong quai kökünün tek başına veya diğer fitoöstrojenlerle birlikte kullanımının östrojenik etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak bazı çalışmalarda bitkinin tek başına östrojen benzeri etkiler göstermediği de gözlenmiştir. Farklı sonuçların ortaya çıkması bu konuda tereddüt oluşturmaktadır. Bu nedenle dong quai ekstresi içeren ürünlerin östrojenik etki gösterme ve hormon replasman tedavisini engelleme potansiyelleri göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır. Meme kanseri oluşumunu uyarabileceği ve kanser tedavisinde kullanılan hormon antagonistlerinin etkilerini antagonize edebileceği göz ardı edilmemelidir (hellopharmacist.com; Williamson *ve ark.*, 2009). Meme kanseri, rahim kanseri, yumurtalık kanseri, endometriyoz veya rahim fibroidleri gibi hormona duyarlı durumlarda dong quai östrojen gibi davranabilir ve östrojenlerin yan etki riskini artırabilir. Ağızdan alındığında dong quainin, 6 aya kadar güvenli olduğu düşünülmektedir. Günlük 150 mg'a kadar olan dozlarda diğer bileşenlerle kombine halde güvenle kullanılmıştır. Cildi güneş ışığına karşı ekstra hassas hale getirebilir. Geğirme, gaz ve yüksek tansiyon dong quai kullanımı sırasında yaygın görülen yan etkilerdir. Uzun süre ve yüksek miktarlarda kullanılmamalıdır. İçerdiği kumarinler nedeniyle kanın pıhtılaşmasını yavaşlatabileceğinden kan sulandırıcı diğer ilaçlar ve ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Dong quaiyi kanın pıhtılaşmasını yavaşlatan ilaçlarla birlikte almak morarma ve kanama riskini artırabilir. Ameliyat sırasında ve sonrasında kanama riskini artırabileceğinden planlanmış bir ameliyattan en az 2 hafta önce dong quai alımı bırakılmalıdır. Çocuklarda, hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. İshal, kanamalı hastalıkları olan veya aşırı kanamalı âdet gören hastalara uygulanmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022; webmd.com; WHO Monographs, 2002).

Kaynaklar

- Mills, S., Bone, L. 2006. Principles and Practice of Phytotherapy, *Modern Herbal Medicine*, Churchill Livingstone, Elsevier Limited, Edinburgh, (ISBN: 9780443060168, 0443060169)
- Chao, W.W., Lin, B.F. 2011. Bioactivities of major constituents isolated from *Angelica sinensis* (Danggui). *Chin Med.* 19(6), 29. doi: 10.1186/1749-8546-6-29.

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Eagon, C.L., Elm, M.S., Teepe, A.G., Eagon, P.K. 1997. Medicinal botanicals: estrogenicity in rat uterus and liver. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 38, 293.
- Ebsco.com. CAM Review Board. 2022. Salem Press Encyclopedia of Health.
- Fugh-Berman, A. 2000. Herb-drug interactions. *The Lancet*. 355(8),134-138.
- Fung, F.Y., Wong, W.H., Ang, S.K., Koh, H.L., Kun, M.C., Lee, L.H., Li, X., Ng, H. J., Tan, C.W., Zhao, Y., Linn, Y. C. 2017. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the anti-haemostatic effects *of Curcuma longa, Angelica sinensis* and *Panax ginseng. Phytomedicine*, 32, 88-96.
- Heck, A.M., DeWitt, B.A., Lukes, A.L. 2000. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 57, 1221-1227.
- hellopharmacist.com/drug-herbal-interactions
- Hirata, J.D., Swiersz, L.M., Zell, B., Small, R., Ettinger, B. 1997. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 68, 981-986.
- Hook, I.L. 2014. Danggui to *Angelica sinensis* root: are potential benefits to European women lost in translation? A review. *J. Ethnopharmacology*, 152(1), 1-13.
- Hywood, A., 2010. Fertility challenges. Hardy, M.L., Mills, S. *Botanical Medicine for Women's Health*, Chapter 12, s. 334-345. Churchill Livingstone, Elsevier Inc. London. (ISBN: 978-0-443-07277-2).
- Jones, S.C., Miederhoff, P., Karnes, H.T. 2001. The development of a human tissue model to determine the effect of plant-derived dietary supplements on prothrombin time. *J. Herb Pharmacother.* 1, 21-34.
- Lee, L.H., Tan, C.W., Wong, W.H., yin Fung, F., Koh, H.L., Zhao, Y., Kun, M.C., Li, X.M., Ng, H.J., Ang, S.K., Linn, Y. C. 2015. A randomized, double blind, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the haemostatic effects of three commonly used traditional herbal medicines (*Curcuma longa, Angelicae sinensis and Panax ginseng*) and their interactions with aspirin. *Blood*, 126(23), 2323.
- Lee, S.H., Kim, Y.S., Kang, C.H., Song, M.G., Doo, H.K., Ahn, S.Y., Ahn, Y.M., Lee, B.C. 2007. A retrospective sectional study about the effect of the interaction of herbal medicines and warfarin on prothrombin time (INR) in stroke patients. *Korean J. Intern. Med.* 28(3), 464-472.
- Li, Q., Yang, W. Y., Qu, L.L., Qi, H.Y., Huang, Y., Zhang, Z. 2014. Interaction of warfarin with human serum albumin and effect of ferulic acid on the binding. *J. Spectrosc.* 2014|Article ID 834501. doi: 10.1155/2014/834501.
- Lian, Y.-Y., Ma, Y.-C., Cheng, C.-K. 2022. Unusual presentation of acute Hydroxychloroquine retinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* doi:

10.1080/09273948.2022.2088563.

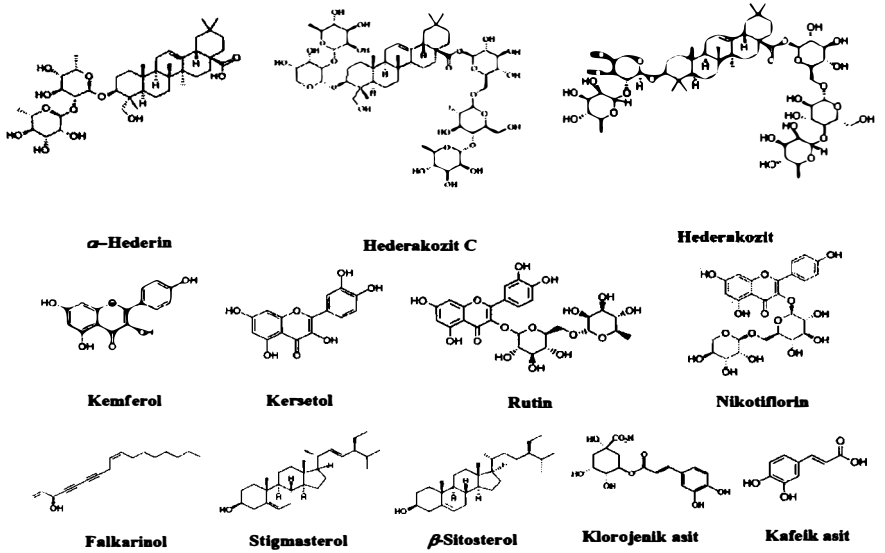
- Lo, A.C.T., Chan, K., Yeung, J.H.K., Woo, K.S. 1995. Dangui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 20, 55-60.
- Page, R.L., Lawrence, J.D. 1999. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy*, 19, 870-876.
- Scott, G.N., Elmer, G.W. 2002. Update on natural product-drug interactions. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 59(4):339-347.
- Sevior, D.K., Hokkanen, J., Tolonen, A., Abass, K., Tursas, L., Pelkonen, O., Ahokas, J.T. 2010. Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail. *Xenobiotica*, 40(4), 245-254.
- Tang, J.C., Zhang, J.N., Wu, Y.T., Li, Z.X. 2006. Effect of the water extract and ethanol extract from traditional Chinese medicines *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort. and *Rheum palmatum* L. on rat liver cytochrome P450 activity. *Phytother. Res.* 20, 1046-1051.
- umms.org/ummc/hl
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-936/dong-quai
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 2002. Vol. 2, World Health Organization, Geneva. (ISBN: 92-4-154537-2).
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London (ISBN: 978-0-85-369-760-2).
- Yen, C., Zhao, F., Yu, Z., Zhu, X., Li, C.G. 2022. Interactions between natural products and tamoxifen in breast cancer: a comprehensive literature review. *Front. Pharmacol.* 13. Article ID. 847113.
- Zhu, D.P. 1987. Dong quai. *Am. J. Chin. Med.* 15, 117-125.

Duvar Sarmaşığı

Hedera helix L.

Duvar sarmaşığı (*Hedera helix* L.; Ivy, Common ivy, English ivy[12]), Araliaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Avrupa, Asya ve Türkiye'de yaygın olarak yetişir (Baytop, 2021; Şöhretoğlu, 2017). Bitkinin yaprakları drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017).

Bitkinin yapraklarında ana bileşikler olarak triterpenik saponinler (α-hederin, hederakozit C, hederakozit B) bulunur. Ayrıca flavonoitler (kemferol, kersetol, rutin, nikotiflorin), poliasetilen (falkarinol), steroller (stigmasterol, β-sitosterol) ve fenolik asitler (klorojenik asit, kafeik asit) taşır (Aya *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017; Yu *ve ark.*, 2015) (Şekil 1).



Şekil 1. Duvar sarmaşığı (*Hedera helix* L.) yapraklarında bulunan bazı önemli bileşikler

[12] *Hedera helix* bitkisi Poison ivy bitkisi ile karıştırılmamalıdır. Poison ivy, Asya ve Kuzey Amerika'ya özgü *Toxicodendron* cinsine kayıtlı bir bitkidir.

Yapraklardan hazırlanan kuru, sıvı ve yumuşak ekstreler öksürük, bronşit ve diğer solunum sistemi enfeksiyonlarında kullanılır (EMA Monograf, 2015). Spazmolitik (spazm çözücü), antioksidan ve antienflamatuvar (iltihap giderici) etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak incelenmiştir (Şöhretoğlu, 2017). Yapraklarda bulunan α-hederinin β_2-adrenerjik reseptörü inhibe etmek (Hegener *ve ark.*, 2004; Sieben *ve ark.*, 2009) suretiyle spazmolitik, bronkodilatatör, mukolitik ve ekspektoran etkilere sahip olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Fazio *ve ark.*, 2009; Kruttschnitt *ve ark.*, 2020). Yapraklarda bulunan falkarinol isimli kumarin türevi bileşiğin alerjen özelliği nedeniyle temas dermatite neden olacağı belirtilmiştir (Boyle *ve* Harman, 1985; Bregnback *ve ark.*, 2015; Garcia *ve ark.*, 1995; Hausen *ve ark.*, 1987; Paulsen *ve ark.*, 2010).

Asetilkolin ile spazm oluşturulan kobay bağırsağında %30 etanol ile hazırlanan *Hedera helix* yaprak ektresi ile α-hederin ve hederakozit C bileşiklerinin belirgin bir antispazmodik etki gösterdiği belirlenmiştir (Trute *ve ark.,* 1997).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, sarmaşık yapraklarının tokluk kan şekerini plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde azalttığı görülmüştür. Uzun süre sarmaşık yapraklarından elde edilen ekstrenin kullanılması sonucunda $HbA1_C$ düzeyinin de azaldığı belirlenmiştir. Standart olarak kullanılan 500 µg/mL akarbozdan daha güçlü bir α-glukozidaz inhibitörü etki gösterdiği tespit edilmiştir (Saeed Khan *ve ark.*, 2020).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Sarmaşık yapraklarının %30 etanollü ekstresi, sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2C8, CYP2C19 ve CYP2D6'u *in* vitro olarak inhibe eder ve bu izoenzimler tarafından metabolize olan ilaçların etki ve yan etkileri değişebilir (Amara-Mokrane *ve ark.*, 1996; Rehman *ve ark.*, 2017; webmd.com.).

139 bronşit hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, Prospanex® isimli öksürük şurubu (5 mL sinde 35 mg *Hedera helix* yapraklarının kuru ekstresi bulunan formülasyon) 6 yaşından büyük çocuklara günde 3 kez 5 mL ve yetişkinlere günde 3 kez 7,5 mL verilmiştir. 200-600 mg dozda asetilsistein alan bireylerle karşılaştırıldığında belirgin bir fark görülmemiştir (Kruttschnitt *ve ark.*, 2020).

5181'i çocuk olan 9657 akut ve kronik bronşit hastası üzerinde ya-

pılan bir çalışmada bireylere 7 gün süre ile *Hedera helix* yaprak ekstresinden hazırlanan şurubun verilmesi sonucu bireylerin %95'inde belirtilerin giderildiği tespit edilmiştir. Ayrıca antibiyotik, bronkolitik antiastmatik ve kemoterapi ilaçları kullanan bireylerde de bir etkileşim görülmemiştir (Fazio *ve ark.,* 2009).

Duvar sarmaşığı yaprak ekstreleri üzerinde bazı klinik araştırmalar yapılmış ise de bu çalışmalar heterojen olup kekik, asetilsistein ve diğer bileşikler ile birlikte kullanılmıştır (Holzinger *ve ark.*, 2011). Dolayısıyla literatürde duvar sarmaşığı yapraklarında bulunan aktif bileşiklerle ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren iyi klinik uygulamaları gereğince sonuçlanmış klinik veri bulunmamaktadır (Holzinger *ve* Chenot,2010; rxlist.com).

SONUÇ

Sarmaşık yapraklarından hazırlanan standardize ekstreleri içeren formülasyonlar (100 ml'sinde 0,7 g kurutulmuş *Hedera helix* yapraklarının %30 etanol ile hazırlanan ekstresi (Prospan®) soğuk algınlığında özellikle mukusu inceltici olarak ekspektoran amaçla kullanılır (ilactr.com). Sarmaşık yapraklarından hazırlanan ilaç formları alerjik yapısı olan kişilerde, bir yaşın altındaki bebeklerde ve klinik çalışma olmaması nedeniyle hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

- Amara-Mokrane, Y.A., Lehucher-Michel, M.P., Balansard, G. 1996. Protective effects of *alpha*-hederin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis,* 11, 161-167.
- Aya, S., Riham, E-S., Gehan, K., Amer, R. 2022. Phytochemical contents, biological activities and therapeutic applications of *Hedera Helix* (Ivy Leaf) extracts: A review. *Nat. Prod. J.* 12(4), 22-32. doi: 10.2174/2210315511666210917111 8
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Boyle, J., Harman, R.M. 1985. Contact dermatitis to *Hedera helix* (common ivy). *Contact Dermatitis.* 12(2),111-112. doi: 10.1111/j.1600-0536.1985.tb01067.x.
- Bregnbak, D., Menné, T., Johansen, J.D. 2015. Airborne contact dermatitis caused by common ivy (*Hedera helix* L.). *Contact Dermatitis* 72(4), 243-244.

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- EMA Monographs. 2015. EMA/HMPC/586888/2014 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium.
- ilactr.com/atc/R05CA.html
- Fazio, S., Pouso, J., Dolinsky, D., Fernandez, A., Hernandez, M., Clavier, G., Hecker M. 2009. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomed.* 16(1),17-24. doi: 10.1016/j.phymed.2006.05.003.
- García, M., Fernández, E., Navarro, J.A., del Pozo, M.D., Fernández de Corrès, L. 1995. Allergic contact dermatitis from *Hedera helix* L. *Contact Dermatitis,* 33(2), 133-134. doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00523.x.
- Hausen, B.M., Bröhan, J., König, W.A., Faasch, H., Hahn, H., Bruhn, G. 1987. Allergic and irritant contact dermatitis from falcarinol and didehydrofalcarinol in common ivy (*Hedera helix* L.). *Contact Dermatitis,* 17(1), 1-9. doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb02634.x.
- Hegener, O., Prenner, L., Runkel, F., Baader, S., Kappler, J., Haeberlein, H., 2004. Dynamics of *beta*-2-adrenergic receptor ligand complexes on living cells. *Biochem.* 43, 6190-6199. doi: 10.1021/bi035928t.
- Holzinger, F., Chenot, J.F. 2011. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011, Article ID.382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Kruttschnitt, E., Wegener, T., Zahner, C., Henzen-Bücking, S. 2020. Assessment of the efficacy and safety of ivy leaf (*Hedera helix*) cough syrup compared with acetylcysteine in adults and children with acute bronchitis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* Article ID. 1910656. doi: 10.1155/2020/1910656.
- Paulsen, E., Christensen, L.P., Andersen, K.E. 2010. Dermatitis from common ivy (*Hedera helix* L.) in Europe: past, present, and future. *Contact Dermatitis,* 62(4), 201-209. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01677.x.
- Rehman, S.U., Kim, I.S., Choi, M.S., Kim, S.H., Zhang, Y., Yoo, H.H. 2017. Time-dependent Inhibition of CYP2C8 and CYP2C19 by *Hedera helix* Extracts, A traditional respiratory herbal medicine. *Molecules* 22(7). Aricle ID.1241. doi: 10.3390/molecules22071241.
- rxlist.com/english_ivy/supplements.htm
- Saeed Khan, S., Adil, A., Naeem, S., Jaffar, N., Khatoon, H., Ansar, H., Shafiq, Y. 2020. Evaluation of acute and chronic antidiabetic activity of ivy

(*Hedera helix* L.) aqueous leaf extract in rat Model. *Pak. J. Biol. Sci.* 3(11), 1357-1368. doi: 10.3923/pjbs.2020.1357.1368.

- Sieben, A., Prenner, L., Sorkalla, T., Wolf, A., Jakobs, D., Runkel, F., Häberlein, H. 2009. *Alpha*-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of *beta* 2-adrenergic receptors. *Biochem.* 48(15), 3477-3482. doi: 10.1021/bi802036b.
- Şöhretoğlu, D. 2017. *Hedera helix, Duvar sarmaşığı*, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Trute, A., Gross, J., Mutschler, E., Nahrstedt, A., 1997. *İn vitro* antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med.* 63(2), 125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-465/english-ivy.
- Yu, M., Shin, Y.J., Kim, N., Yoo, G., Park, S., Kim, S.H. 2015. Determination of saponins and flavonoids in ivy leaf extracts using HPLC-DAD. *J. Chrom. Sci.*, 53(4), 478-483, doi: 10.1093/chromsci/bmu068.

Ekinezya

Echinacea purpurea (L.) Moench, *Echinacea angustifolia* DC., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.

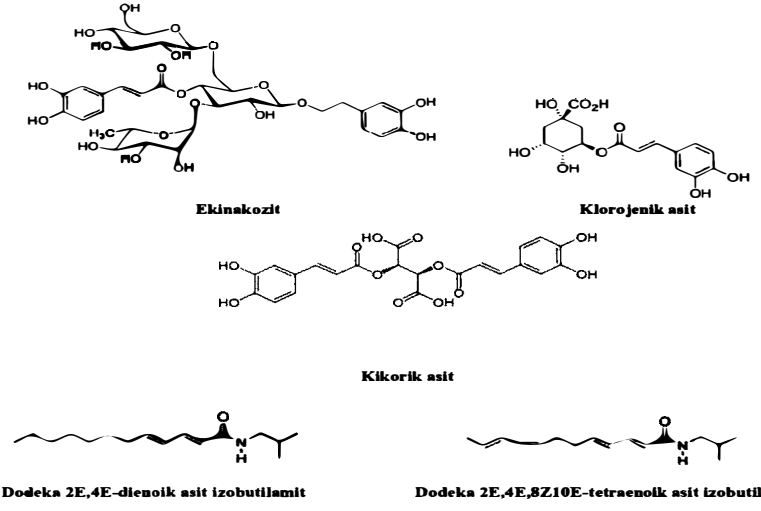
Echinacea (Ekinezya) cinsi, Asteraceae familyasına ait bir cins olup, drog elde etmek için yaygın olarak *Echinacea angustifolia* (kök), *E. pallida* (kök) ve *E. purpurea* (toprak üstü ve kök) türleri kullanılır. Bitkilerin kök veya toprak üstü kısımlarından hazırlanan droglar uzun yıllardır diş eti problemleri, bağırsak sorunları, idrar yolu enfeksiyonları, kronik yaralar, öksürük, yılan ve sivrisinek ısırığı, akne ve ağrı gibi çeşitli rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Ekinezya türleri bakteriyal ve viral enfeksiyonlarda etkilidir ve özellikle soğuk algınlığı, nezle, grip, öksürük, bademcik iltihabı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) korunmada ve bu hastalıkların destekleyici kısa süreli tedavisinde kullanılır. Ekinezya ve ekinezya içeren ürünler Avrupa'da en çok satan bitkisel ürünler arasında yer almaktadır. Kök ve toprak üstü kısımları drog olarak sıvı ve kuru ekstre şeklinde kullanılmaktadır (Barnes *ve ark.*, 2005; Basch *ve ark.*, 2005; Burlou-Nagy *ve ark.*, 2022; Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA, 2012, 2014, 2018).

***E. angustifolia*:** Bitkinin kökleri soğuk algınlığı, grip, öksürük ve bronşit gibi üst solunum yolları rahatsızlıklarından korunmada veya destekleyici tedavide kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA, 2012; ESCOP, 2019). İçeriğinde: %1,0-1,4 oranında kafeik asit türevleri [ekinakozit (%0,3-1,3), sinarin (1,3-dikafeoilkinik asit; %0,1) ve klorojenik asit], %0,01-0,5 alkil amitler (dodeka 2E,4E-dienoik asit izobutilamit, izomerik dodeka-2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenoik izobutilamit, undeka-2E/Z-en-8,10-diynoik asit izobutil amit, dodeka-2E-en-8,10-diynoik asit izobutilamit), polisakkaritler, glikoproteinler ve az miktarda uçucu yağ bulunur (ESCOP, 2019) (Şekil 1).

***E. pallida*:** Kökler %0,2-2,0 oranında uçucu yağ taşımaktadır. Bu yağın ana bileşenleri, ketoalkenler (polienler vd.) ve ketoalkenienler (pentade-

ka-1,8*Z*-dien, ekinakozit vd.) olarak belirlenmiştir. Bu bileşikler kararsızdır ve kolayca oksitlenebilmektedir. Drogta ayrıca glikoproteinler ve polisakkaritler de bulunur. Kökler soğuk algınlığı, grip, öksürük ve bronşit gibi ÜSYE ve idrar yolları enfeksiyonlarında koruma ve tedavi amaçlı olarak, kuru ekstre ve tentür şeklinde kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Bauer *ve ark.*, 1988; EMA, 2018; ESCOP, 2018; Eser *ve ark.*, 2017).

***E. purpurea*:** Bitkinin drog olarak kullanılan toprak üstü kısımları ve kökleri klorojenik asit, kafeik asit ve ferulik asit türevleri (kikorik asit vd.), polisakkaritler, % 0,08-0,32 uçucu yağ (germakren alkol, borneol, bornilasetat, germakren D, karyofillen, karyofillen epoksit), % 0,48 flavonoitler (kersetin, kemferol, izoramnetin ve glikozitleri), alkil amitler, polienler, glikoproteinler, uronik asit ve aminoasitler (serin, alanin, hidroksiprolin) ile bakır, demir, manganez, çinko, nikel, lityum gibi mineralleri taşımaktadır (Şekil 1). Kök ve toprak üstü kısımları soğuk algınlığında, ağız boşluğu ve yutak iltihaplarında, ÜSYE ile üriner enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Toprak üstü kısımlarının iltihap kaynaklı cilt yaraları ile yanıklar yanında hafif kesik ve yaralarda; köklerinin ise akne tedavisinde de kullanımı bulunmaktadır. Kökler kuru ekstre ve tentür halinde kullanılırken, toprak üstü kısımlarının ise sıkılarak elde edilen özsuyu (taze veya kurutulmuş formda) kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA, 2014, 2017; ESCOP, 2019; Kaya *ve ark.*, 2011)



Şekil 1. *Echinacea* türlerinin kök ve toprak üstü kısımlarında bulunan bazı önemli bileşikler

E purpurea köklerinde ve toprak üstü kısımlarında bulunan başlıca fenolik bileşik, kikorik asit olup az miktarda klorojenik asit de içermektedir. Ayrıca alkil amitler ve polisakkaritler de yer alır. *E angustifolia* ve *E. pallida*'nın içerdiği başlıca fenolik bileşik ise ekinakozit'tir (Williamson *ve ark.*, 2009). Bu yapısal farklılıktan bazı durumlarda Ekinezya ilaç formlarının standardizasyon kontrolünde yararlanılır.

Ekinezya türlerinde bulunan polisakkaritler, kafeik asit türevleri (kikorik asit vd.), alkil amitler, flavonoitler, uçucu yağlar ve poliasetilenler potansiyel olarak aktif bileşenler olmasına rağmen, bulunan birçok vitamin, mineral, yağ asitleri, reçineler, glikoproteinler ve steroller de etkili bileşenlerdendir (Burlou-Nagy *ve ark.*, 2022; Ernst, 2002; Pizzorno *ve* Murray, 2006). Polisakkaritler ve kikorik asit glikozitleri bağışıklık sistemi üzerinde uyarıcı aktiviteye sahiptir. Bileşen konsantrasyonları türlere, bitki kısımlarına ve yetiştirme koşullarına, hasat zamanına, ürünün kurutulma ve ekstraksiyon işlemlerine bağlı olarak değişir.

Genel olarak, *E. purpurea*'nın taze sıkılmış yaprak suyu ve *E. pallida, E. angustifolia* ve *E. purpurea*'nın köklerinin alkollü ekstrelerinin başlıca nonspesifik bağışıklık (doğal bağışıklık) üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Blumenthal *ve ark.*, 2000). Ekinezya'nın bağışıklık uyarıcı aktivitesi birçok çalışmanın konusu olmuştur. Fagositozun uyarılması ile makrofaj (beyaz kan hücreleri) aktivasyonu yaptığı saptanmıştır (Barrett, 2003, Bauer *ve ark.*, 1988). Klinik çalışmalarda Ekinezya'nın doğal bağışıklık üzerinde uyarıcı olduğunu gösteren bazı çalışmaların yanında önemli etki görülmeyen birbiriyle çelişkili sonuçlar da bulunmuştur (Roesler *ve ark.*, 1991; Schwarz *ve ark.*, 2002; Yale *ve* Liu, 2004). Bilimsel araştırmalar yetişkinlerde ÜSYE tedavisinde tedavinin ilk haftasında genellikle akut olarak kullanımını desteklemektedir. Bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkilerinin görülebilmesi için, Ekinezya preparatlarının hastalık belirtileri görüldüğü anda kullanılmaya başlanması ve 2-3 hafta süresince kullanılması gerekmektedir. Kullanım süresi 8 haftayı aşmamalıdır. Ekinezya ayrıca mantarlara ve virüslere karşı da etkilidir. Cilde uygulandığında yara iyileşmesini de hızlandırabilir Ekinezya iyi tolere edilir, ancak nadir durumlarda gastrointestinal sistem şikayetleri, tat bozukluğu ve alerjik reaksiyonlar görülebilir (Ardjomand-Woelkart *ve* Bauer, 2016; Barnes *ve ark.*, 2005; Basch *ve ark.*, 2005; Demirezer *ve ark.*, 2019; Huntley *ve ark.*, 2005; Izzo *ve* Ernst, 2009; Mullins, 1998; Mullins *ve* Heddle, 2002). Hafif allerjik reaksiyonlar görülmesinin yanı sıra, (astım, atopi) veya alerjik rinit (saman nezlesi)

öyküsü olan ve/veya Asteraceae familyası bitkilerine karşı alerjisi olan hastalarda dispne (nefes darlığı) ve anafilaksi (hayatı tehdit eden alerjik bir reaksiyon) gibi ciddi alerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir (Pepping, 1999).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Ekinezya drogları veya droglardan hazırlanan ürünler, bazı ilaçlarla farmakokinetik veya farmakodinamik düzeylerde etkileşebilir ve bunun sonucunda bazı yan etkiler görülebilir.

Ekinezya drogları, sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerinin aktivitesini inhibe etmekte veya indükleyebilmektedir (Goey *ve ark.* 2013). *E. purpurea, E. angustifolia* ve *E. pallida*'nın fitokimyasal benzerlikleri vardır ancak aynı zamanda farklılıklara da sahiptirler. Özellikle alkil amitler sitokrom CYP450 izoenzimlerinin aktivitesi üzerinde farklı etkiler göstermektedir. *E. purpurea* ve kikorik asitin *in vitro* incelemelerinde hafif derecede CYP3A4 inhibisyonu yaptıkları gözlenmiştir (Gurley *ve ark.*, 2004). *E. purpurea* üzerinde yapılan bazı *in vitro* ve klinik çalışmalarda sitokrom CYP3A4'ü indüklediği gösterilmiştir. *E. purpurea* CYP3A4 aktivitesini indükleyebileceğinden hareketle, bu yolla metabolize olan antiretroviral ajanlar kullanan hastalarda bazı araştırmalar yapılmıştır. Ekinezya varlığında midazolamın plazma konsantrasyonunun %25 azaldığı gözlenirken, proteaz inhibitörleri ile birlikte alımında bir değişiklik gözlenmemiştir. Darunavir konsantrasyonlarında bir düşüş görülmüş, ancak bu durum genel darunavir veya ritonavir'in farmakokinetiğini etkilememiştir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan bu ilaçların (lopinavir, darunavir, ritonavir) düşük dozları ekinezyanın CYP3A4 indükleyici etkisini dengelemiştir (Gurley *ve ark.*, 2012; Molto *ve ark.*, 2011; Rombolà *ve ark.*, 2020). Yapılan çalışmalarda etravirin için doz ayarlamasının gerekli olmadığı, *E. purpurea* ile birlikte etravirin uygulanmasının güvenli olduğu ve HIV ile enfekte olmuş hastalarda iyi tolere edilebileceği saptanmıştır (Molto *ve ark.*, 2012; Rombolà *ve ark.*, 2020). *In vitro* çalışmalarda her ne kadar çelişkili sonuçlar bildirilse de sağlıklı gönüllülerde CYP3A4 izoenzimi ile metabolize olan ilaçların vücuttaki dağılımında oluşabilecek değişikliklerin nedeninin, ekinezya uygulanma süresine bağlı olarak, ilaçların bağırsaklardaki metabolizasyonun inhibisyonu veya karaciğer metabolizmasının indüksiyonu ya da substratlara bağlanma düzeyi olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konudaki klinik çalışmalar oldukça azdır (Rombolà *ve ark.*, 2020).

E. purpurea ekstresi ve çeşitli fraksiyonları ABCB1 (P-glikoprotein, P-gp) taşıyıcı proteini ve CYP3A4 üzerinde indükleyici etki göstermekte-

dir. CYP3A4 indüksiyonu pregnan X reseptörü (PXR) yoluyla olmaktadır (Awortwe *ve ark.*, 2021). Ekstrelerin meme kanseri direnç proteini (BCRP; ABCG2) üzerinde de etkisinin olduğu bildirilmiştir. Modarai *ve ark.* (2010) dodeka-2E, 4E, 8Z, 10E/Z tetraenoik asit gibi alkil amitlerin CYP3A4 inhibisyonundan sorumlu olduğuna işaret etmişlerdir. *E. purpurea*'nın aktif bileşenlerinden kafeik asit türevlerinin (kikorik asit ve ekinakozit) ve tetraenlerin mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri ve ABCB1 ve ABCG2'nin taşıma aktiviteleri araştırıldığında, tetraenlerin ABCB1'i orta derecede indükledikleri ancak ABCG2 üzerinde herhangi bir indükleyici etki göstermedikleri belirlenmiştir. Çalışmada test edilen hiçbir bileşik klinik olarak bitki-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek uygun konsantrasyonda bu taşıyıcı proteinlerin aktivitesini önemli ölçüde inhibe etmemiştir (Awortwe *ve ark.*, 2021).

Ekinezya türlerinin bağışıklık sistemini uyarıcı etkileri olduğundan, teorik olarak bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların etkilerini azaltabileceği düşünülse de herhangi bir klinik etkileşme vakası kaydına rastlanmamıştır (Izzo *ve* Ernst, 2001). Ekinezya-ilaç etkileşimleri konusunda oldukça sınırlı sayıda vaka raporu ve klinik çalışma bulunmaktadır. Bu bulguların çoğunda da etkileşim mekanizması açıklanamamış ve yan etkiler belirlenmemiştir.

CYP3A4 izoenzimi dosetaksel gibi birçok kanser ilacının metabolizasyonunda rol alır. İmmünostimulan etkisinden dolayı kanser hastaları tarafından da sıklıkla kullanılan ekinezya ekstresinin, yapılan çalışmalarda CYP3A4 ile metabolize olan antikanser ilaçlar ile birlikte güvenli bir şekilde kullanılabileceği, ilacın farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirmediği saptanmıştır (Goey *ve ark.*, 2013).

Varfarin, ağırlıklı olarak CYP2C9 yoluyla metabolize edilir ve CYP2C9'daki değişiklikler varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerini önemli ölçüde değiştirir. Ekinezyanın CYP aktivitesi üzerindeki etkisi hakkında farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Çeşitli ekinezya takviye ürünleriyle CYP2C9 ile metabolize olan ilaçlar üzerinde yapılan bir çalışmada 8 gün boyunca günde dört kez 400 mg dozda kullanılan ekinezya preparatı, oral alınan tolbutamidin kandaki düzeyini artırmış ve oral klirensini azaltmıştır (Gorski *ve ark.* 2004). Ekinezyanın CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP2E1 izoenzimleri üzerinde etkili olmadığına, CYP3A aktivitesini seçici olarak düzenlediğine; ancak bağırsak CYP3A aktivitesini inhibe ettiğine ve hepatik CYP3A aktivitesini indüklediğine dair çeşitlii kayıtlar bulunmaktadır (Barnes *ve ark.*, 2005;

Freeman *ve* Spelman, 2008; Gurley *ve ark.*, 2004; Izzo *ve* Ernst, 2009; Rombolà *ve ark.*, 2020; Toselli *ve ark.*, 2009).

E. purpurea'nın digoksin ile etkileşim potansiyeli, insan bağırsak Caco-2 hücrelerinde P-glikoprotein (P-gp) aracılı ilaç taşınmasına yönelik *in vitro* ortamda incelendiğinde, P-gp'nin doza bağlı inhibisyonu görülmüştür. *E. purpurea*'nın sistemik P-gp üzerindeki etkileri nedeniyle P-gp aracılı ilaç taşınması muhtemelen sınırlanmaktadır ve ilacın etkisi azalmaktadır. Bu nedenle ekinezya droglarının ve ilaç şekillerinin ilaçların biyoyararlanımı üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir (Hansen *ve* Nilsen, 2009).

Ekinezya türleri ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1. *Echinacea purpurea* (L.) Monech ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Ksantin Türevleri)			
Kafein (*E. purpurea*)	Kafeinin kandaki düzeyi artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kalp çarpıntısı (taşikardi), uykusuzluk(*)	Rombolà *ve ark.*, 2020
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Amiodaron	Belirtilmemiş	Karaciğer hasarı (hepatotoksisite)-	Skalli *ve ark.* 2007
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Dosetaksel (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (*In vitro* deneyler sonucu ve hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Goey *ve ark.*, 2013

Metotreksat (*E. purpurea*)	Belirtilmemiş	Karaciğer hasarı (hepatotoksisite)	Skalli *ve ark.*, 2007
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Lovastatin (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (*In-vitro* deneyler sonucu)	İlacın etkisinde artma	Rodda *ve ark.*, 2010
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
İtrakonazol (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (*In vitro* deneyler sonucu)	İlacın etkisinde artma	Rodda *ve ark.*, 2010
Ketokonazol (*E. purpurea*)	Belirtilmemiş	Karaciğer hasarı (hepatotoksisite)	Skalli *ve ark.*, 2007
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin (*E. angustifolia* ve *E. purpurea*)	İlacın klirensi artar, kandaki ilaç düzeyi azalır (Zayıf CYP2C9 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	INR[4] değerinde artış, kanama riskinde artış[*]	Gorski *ve ark.*, 2004; Rombolà *ve ark.*, 2020; Shi ve Klotz, 2012; Tan ve Lee, 2021
Sistemik Antiviral İlaçlar (Revers Transkriptaz İnhibitörleri)			

Etravirin (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyinde azalma (Ekinezyanın CYP3A4'ün potansiyel indüksiyonunun dengelenmesi) (Sağlıklı ve hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Molto *ve ark.*, 2012; Rombolà *ve ark.*, 2020
Darunavir (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyinde azalma. (İlacın farmakokinetiği etkilenmemiştir) (Karaciğer ve bağırsakta Ekinezya'nın CYP3A4'ün potansiyel indüksiyonunun dengelenmesi) (Sağlıklı ve hasta gönüllülerde yapılan çalışmalar)	Belirtilmemiş	Molto *ve ark.*, 2011; Rombolà *ve ark.*, 2020
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Lopinavir (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Penzak *ve ark.*, 2010

Ritonavir (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyi azalır (İlacın farmakokinetiği etkilenmemiştir) (Karaciğer ve bağırsakta Ekinezya'nın CYP3A4'ün potansiyel indüksiyonunun dengelenmesi) (Hasta gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Molto *ve ark.*, 2011
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Penzak *ve ark.*, 2010; Rombolà *ve ark.*, 2020
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Tolbutamid (*E. purpurea*)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gorski *ve ark.*, 2004
	İlacın kandaki düzey artar (İlacın oral klirensinde azalma) (CYP2C9 aktivitesinde değişiklik) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kan şekerinde düşüş (hipoglisemi) olasılığı(*)	Rombolà *ve ark.*, 2020

Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi azalır (Hepatik CYP3A'nın indüksiyonu ve bağırsaklarda CYP3A4 inhibisyonu sonucu ilacın sistemik klirensi artar) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Anksiyete (kaygı), sinirlilik artabilir (*)	Gorski *ve ark.*, 2004; Rombolà *ve ark.*, 2020
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2004; Penzak *ve ark.*, 2010

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

(3) *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve ekinezya ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

(4) *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

Tablo 2. Ekinezya (*Echinacea* türleri) ile etkileşen ilaçlar ve olası etkileri (Çalışmalarda türü belirtilmemiş Ekinezya türleri)

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Asetaminofen (Parasetamol)	Belirtilmemiş	Karaciğer hasarı (hepatotoksisite) görülme olasılığı artar	Abebe, 2002
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Amoksisilin	CYP3A'nın karaciğer ve bağırsakta modülasyonu (Vaka raporu)	Ani kas hasarı (Rabdomiyoliz), şok ve ölüm	Posadzki *ve ark.*, 2012
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Debrizokin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			

Feksofenadin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Penzak *ve ark.*, 2010
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Etoposid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Vaka raporu)	Trombosit seviyesinde düşüş	Bossaer *ve* Odle, 2012; Fasinu *ve* Rapp, 2019
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Kandaki ilaç düzeyi azalır (İlaç klirensinde artış; zayıf CYP2C9 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	INR[4] değerinde artış, kanama riskinde artış[*]	Gorski *ve ark.*, 2004; Rombolà *ve ark.*, 2020; Shi *ve* Klotz, 2012; Tan *ve* Lee, 2021
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			

Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve ekinezya ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

E. angustifolia, E. pallida ve *E. purpurea* türleri, başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli durumlarda uzun bir tıbbi geçmişe sahiptir ve günümüzde ekinezya ürünleri birçok gelişmiş ülkede en çok satılan bitkisel preparatlar arasındadır. Ekinezya preparatlarına son dönemlerde olan ilgi, özellikle bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri ile üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi üzerindeki kullanımlarına odaklanmıştır. Ekinezya, içeriğinde bulunan başta alkil amitler ve kafeik asit türevleri olmak üzere birçok bileşen grubu ile aktivite için önemli kabul edilir. Bununla birlikte, üç türün kimyasal profillerinde farklılıklar bulunmaktadır. Farmakolojik aktivite tek bir bileşiğe atfedilmemektedir. Alkil amitler, poliasetilenler ve uçucu yağları içeren lipofilik fraksiyonlar hidrofilik kısımlardan daha aktif görünmektedir. Ticari ekinezya örneklerinin kullanılan üç türden bir veya daha fazlasını içermesi nedeniyle, hammadde ve ürün numunelerinin analizleri sonucunda bazılarının farmasötik kalite için gerekli standartları karşılamadığı ve bu nedenle farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar alındığı belirtilmektedir (Barnes *ve ark.*, 2005).

Preklinik çalışmalar, ekinezyanın özellikle bağışıklığı uyarıcı etki gibi iyi bilinen bazı geleneksel ve modern kullanımlarını desteklemektedir. Tümü olmasa da bazı klinik çalışmalar üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ekinezya preparatlarının plasebodan daha iyi önleyici ve tedavi edici olduğunu göstermiştir. Mevcut sınırlı güvenlik verilerine

göre, ekinezya iyi tolere edilir. Ancak güvenliği sağlamak için farklı ekinezya preparatları üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Alerjik kişilerde, özellikle otoimmün hastalıkları olan hastalarda ve kanser hastalarında ekinezya kullanımının getireceği riskler ve ekinezya preparatlarının ilaçlarla etkileşimleri söz konusu olabilir (Barnes *ve ark.*, 2005; Basch *ve ark.*, 2005). Ekinezya muhtemelen spesifik olmayan bağışıklık sisteminin uyarılması nedeniyle ilerleyen sistemik hastalıklarla ilişkili otoimmün bozuklukları, droğun içerdiği arabinogalaktanların konak lenfosit yanıtını baskılayarak tüberkülozu ve muhtemelen fibroblastların uyarılması nedeniyle multipl skleroz gibi hastalıkların semptomlarını kötüleştirebilir. Bitkilerin taşıdığı arabinogalaktan polimerleri muhtemelen makrofajlar tarafından tümör nekroz faktörünün salgılanmasını indüklediğinden, ekinezya preparatlarının HIV pozitif ve AIDS hastaları ile organ nakli yapılmış hastalarda kullanılması önerilmez (Ang-Lee *ve ark.*, 2001; Ardjomand-Woelkart *ve* Bauer, 2016; EMA, 2012, 2017; Pepping, 1999). Yapılan çalışmalarda ekinezya kanserojen veya mutajenik (DNA'da değişikliklere neden olan) etki göstermemiştir. Ekinezyanın potansiyel hepatotoksik ilaçlarla (anabolik steroitler, amiodaron, metotreksat, ketokonazol vb.) birlikte kullanılmaması önerilir. Bu konuda çok kesin kanıtlar olmamakla birlikte hepatotoksisiteye neden olabileceği öngörülmektedir. Toksisite verilerinin eksikliği nedeniyle, aşırı dozda ekinezya kullanımından kaçınılmalıdır (Basch *ve ark.*, 2005). Astım, atopi veya alerjik rinit öyküsü olan hastalar veya Asteraceae familyası üyelerine karşı bilinen alerjileri olan kişilerde kullanımına dikkat edilmelidir. Ekinezya içeren tıbbi ürünün kullanımı sırasında, durum kötüleşirse veya yüksek ateş oluşursa bir hekime veya eczacıya danışılmalıdır. Yeterli veri olmaması nedeniyle hamilelikte, emzirme döneminde ve 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Ardjomand-Woelkart *ve* Bauer, 2016; Demirezer *ve ark.*, 2019).

Ekinezya türlerinin insan metabolik enzimleri veya taşıyıcı proteinleri üzerindeki etkilerini tanımlayan nispeten az sayıda preklinik ve *in vivo* çalışma bulunmakla birlikte, bazı CYP izoenzimlerini zayıf derecede inhibe ettiği bilinmektedir. Bu etkinin düzeyi preparatlara ve içerikteki alkil amit oranına göre farklılıklar göstermektedir. Ekinezya türleri CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A4 gibi bazı izoenzimlerini inhibe ederken, CYP2D6 üzerinde etkisi bulunmamıştır. Ekinezya p-glikoprotein (P-gp) aktivitesini dozla ilişkili ve nonkompetitif olarak inhibe eder.

Ekinezyanın CYP izoenzimlerini veya P-gp'yi engelleme potansiyeli insanlarda sadece birkaç çalışmada incelenmiştir. Yapılan çalışmalar, ekinezyanın bağırsak ve karaciğerdeki ilaç metabolizasyonları üzerinde zıt etkilere sahip olduğunu göstermiştir. CYP3A aktivitesini seçici olarak modüle ettiği ve bağırsak CYP3A aktivitesi inhibisyonu ve hepatik CYP3A aktivitesi indüksiyonu yaptığına dair bazı kayıtlar bulunmaktadır (Dülger, 2012; Gurley *ve ark.*, 2012; Shord *ve ark.*, 2009; Toselli *ve ark.*, 2009). Ekinezya preparatları sitokrom P450 izoenzimleri ile metabolize edilen ilaçlarda ve hepatotoksik ilaçlar kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bitki ilaç-etkileşimleri konusunda hasta ile ilgili faktörler de (yaş, vücut yapısı, genetik yapı, yaşam tarzı, metabolizma ve böbrek fonksiyonları, aynı anda farklı hastalıklarının da olması, çoklu ilaç kullanımı) çok önemli rol oynamaktadır.

Ekinezyanın bazı ilaçlar ile etkileşebileceği olasılığı gözardı edilmeksizin, hekimlerin ve diğer sağlık uzmanlarının bu konuda duyarlı olmaları ve özellikle CYP izoenzimleri veya P-gp ile metabolize olan ilaçları kullanan hastaları yakından izlemeleri son derece önemlidir.

Kaynaklar

- Abebe, W. 2002. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin. Pharm. Therapeutics*, 27(1), 391-401.
- Ang-Lee, M.K., Moss, J., Yuan, C.S. 2001. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*, 286(2), 208-216.
- Ardjomand-Woelkart, K., Bauer, R. 2016. Review and assessment of medicinal safety data of orally used Echinacea preparations. *Planta Med.* 82(01/02), 17-31.
- Awortwe, C., Bruckmueller, H., Kaehler, M., Cascorbi, I. 2021. Interaction of phytocompounds of *Echinacea purpurea* with ABCB1 and ABCG2 efflux transporters. *Mol. Pharm.* 18(4), 1622-1633.
- Barnes, J., Anderson, L.A., Gibbons, S., Phillipson, J.D. 2005. *Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell. *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 57(1), 929-954.
- Barrett, B. 2003. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomed.* 10. 66-86.
- Basch, E., Ulbricht, C., Basch, S., Dalton, S., Ernst, E., Foppa, I., Szapary, P., Tiffany, N., Orlando, C.W., Vora, M. 2005. An evidence-based systematic review of echinacea (*E. angustifolia* DC, *E. pallida, E. purpurea*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Herb. Pharmacother.* 5, 57-88.

- Bauer, R., Khan, I. A., Wagner, H. 1988. TLC and HPLC analysis of *Echinacea pallida* and *E. angustifolia* roots. *Planta Med.* 54(05), 426-430.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. 2000. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*, MA: Integrative Medicine Communications, Boston.
- Bossaer, J.B., Odle, B. L. 2012. Probable etoposide interaction with *Echinacea. J Diet Suppl.* 9 (2), 90-95.
- Burlou-Nagy, C., Bănică, F., Jurca, T., Vicaş, L. G., Marian, E., Muresan, M. E., Bácskay, I., Kiss, R., Fehér, P., A. 2022. *Echinacea purpurea* (L.) Moench: biological and pharmacological properties. A Review. *Plants*, 11(9), Article ID. 1244. doi: 10.3390/plants11091244.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Dülger, G. 2012. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharm. J.* 16(1), 9-22.
- EMA Monographs. 2012. EMA/HMPC/688216/2008, Community herbal monograph on *Echinacea angustifolia* DC., radix.
- EMA Monographs. 2014. EMA/HMPC/557979/2013, Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens.
- EMA Monographs. 2017. EMA/HMPC/424583/2016, European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix.
- EMA Monographs. 2018. EMA/HMPC/737379/2017, Assessment report on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix.
- Ernst, E. 2002. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann. Intern. Med.* 136(1), 42-53.
- ESCOP Monographs. 2018. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), Online series, *Echinacea pallida* radix. (ISBN: 978-1-901964-60-8).
- ESCOP Monographs. 2019. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), Online series, *Echinacea angustifoliae* radix - Narrow-leaved Coneflower Root. (ISBN: 978-1-901964-61-5).
- Eser, P., Kahraman, Ç., Gönülalan, E.M. 2007. *Echinacea pallida.* Demirezer LÖ, Ersöz T, Saracoğlu İ, Şener B. (Editörler). *Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografları"*, 1. Baskı, Ankara, MN medikal & Nobel Kitabevi.
- Fasinu, P.S., Rapp, G.K. 2019. Herbal ınteraction with chemotherapeutic drugs a focuson clinically significant findings. *Frontiers in Oncology*, 9(1),1-10.
- Freeman, C., Spelman, K. 2008. A critical evaluation of drug interactions with *Echinacea* spp. *Mol. Nutr. Food Res.* 52(7), 789-798.
- Goey, A.K.L., Meljerman, I., Roslng, H., Burgers, J.A., Roelvlnk, M.M., Keessen, M., Marchetti, S., Beljnen, J.S., Schellens, J.H.M. 2013. The effect of *Echinacea purpurea* on the pharmacokinetics of docetaxel. *Br. J. Clin.*

Pharmacol. 76(3), 467-474.

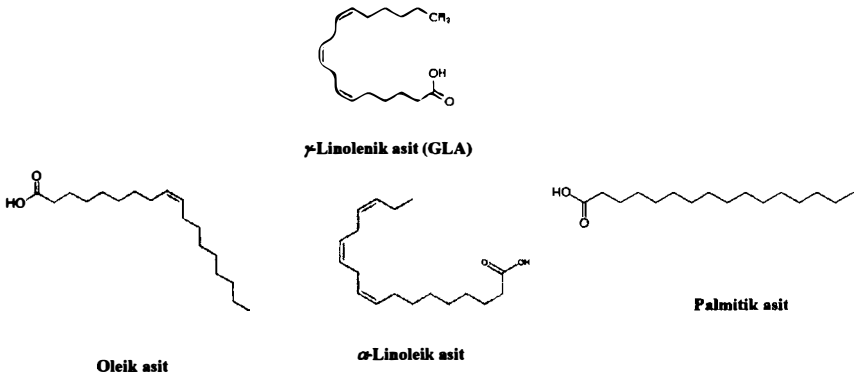
- Gorski, J.C., Huang, S.M., Pinto, A., Hamman, M.A., Hilligoss, J.K., Zaheer, N.A. 2004. The effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity *in vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 75(1),89-100. doi: 10.1016/j.clpt.2003.09.013.
- Gurley, B.J., Fifer, E.K., Gardner, Z. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-2): Drug interactions involving, popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1490-1514.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Carrier, J., Khan, I.A., Edwards, D.J., Shah, A. 2004. *In vivo* assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76, 428-440.
- Hansen, T.S., Nilsen, O.G. 2009. *Echinacea purpurea* and P-glycoprotein drug transport in Caco-2 cells. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(1), 86-91.
- Huntley, A.L., Thompson, C.J, Ernst E. 2005. The safety of herbal medicinal products derived from E*chinacea* species: a systematic review. *Drug Safety*, 28(5), 387-400.
- Izzo, A.A., Ernst, E. 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: A systematic review. *Drugs,* 61(15), 2163-2175.
- Izzo, A.A., Ernst, E. 2009. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs*, 69(13), 1777-1798.
- Kaya, D., Aksu, Ş., Gönülalan, E.M. 2011. *Echinacea purpurea,* in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*", 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Modarai, M., Yang, M.; Suter, A., Kortenkamp, A., Heinrich, M. 2010. Metabolomic profiling of liquid echinacea medicinal products with *in vitro* inhibitory effects on cytochrome p450 3a4 (cyp3a4). *Planta Med.* 76, 378-385.
- Molto, J., Valle, M., Miranda, C., Cedeño, S., Negredo, E., Barbanoj, M.J., Clotet, B. 2011. Herb-drug interaction between *Echinacea purpurea* and darunavir-ritonavir in HIV-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55(1), 326-330.
- Molto, J., Valle, M., Miranda, C., Cedeño, S., Negredo, E., Cloteta, B. 2012. Herb-drug interaction between *echinacea purpurea* and etravirine in HIV-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56(10), 5328-5331.
- Mullins, R.J. 1998. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med. J. Aust.* 168(4), 170-171.
- Mullins, R.J., Heddle, R. 2002. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88(1), 42-51.

- Penzak, S.R., Robertson, S.M., Hunt, J.D., Chairez, C., Malati, C.Y., Alfaro, R.M., Stevenson, J.M., Kovacs, J.A. 2010. *Echinacea purpurea* significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy*, 30(8), 797-805.
- Pepping, J. 1999. Echinacea. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56(2), 121-122.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst E. 2013. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(3), 603-618.
- Rodda, H.C., Molmoori, R.K., Samala, S., Banala, N., Ciddi, V. 2010. An insight into herb-drug interactions. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 2(4), 689-706.
- Rombolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Watanabe, C., Morrone, L.A., Bagetta, G., Corasaniti, M.T. 2020. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs: their mechanisms and clinical relevance. *Life* (Basel), 10(7), 106.
- Roesler, J., Emmendörffer, A., Steinmüller, C., Luettig, B., Wagner, H., Lohmann-Matthes, M.L. 1991. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to test subjects mediates activation of the phagocyte system. *Int. J. Immunopharmacol.* 13(7), 931-941.
- Schwarz, E., Metzler, J., Diedrich, J.P., Freudenstein, J., Bode, C., Bode, J.C. 2002. Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J. Immunother.* 25(5), 413-420.
- Shi S, Klotz U. 2012. Drug interactions with herbal medicines. *Clin. Pharmacokinet.* 51(2),77-104.
- Shord, S. S., Shah, K., Lukose, A. 2009. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals. *Integr. Cancer Ther.* 8(3), 208-227.
- Skalli, S., Zaid, A., Soulaymani, R. 2007. Drug interactions with herbal medicines. *Ther Drug Monit.* 29(6), 679-686.
- Tan, C.S.S., Lee, S.W.H. 2021. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* 87(2), 352-374.
- Toselli, F., Matthias, A., Gillam, E.M. 2009. Echinacea metabolism and drug interactions: the case for standardization of a complementary medicine. *Life Sci.* 85(3-4), 97-106.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press*, London. (ISBN: 978-0853697602).
- Yale, S.H., Liu, K. 2004. *Echinacea purpurea* therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch. Int. Med.* 164(11), 1237-1241.

Evening Primrose
Oenethera biennis L.

Evening primrose (*Oenethera biennis* L.; Sin. *Oenethera lamarckiana* L.), Onagraceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Kuzey Amerika, ABD ve Meksika'da yetişir ve kültürü yapılır. Türkiye'de yetişmeyen bu bitkiye bazı Türkçe kaynaklarda akşam çuha çiçeği, gece çuha çiçeği gibi Türkçe isimler verilmiş olsa da bu isimler bilimsel olarak kabul görmemiştir Bitkinin tohumlarından soğuk sıkım veya ekstraksiyon ile elde edilen sabit yağ (Evening primrose oil, EPO) tıbbi amaçlarla kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Stonemetz, 2008).

Sabit yağın bileşiminde ağırlıklı olarak esansiyel yağ asitleri yer alır. γ-Linolenik asit (GLA; *omega*-6 yağ asiti) ana bileşik olarak bulunurken az miktarlarda oleik, α-linoleik, palmitik ve stearik asitler de sabit yağın yapısında yer alır (Şekil 1).



Şekil 1. Evening primrose (*Oenethera biennis* L.) sabit yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Taşıdığı esansiyel yağ asitleri nedeniyle besin takviyesi (Barre, 2001) olarak da değerlendirilen EPO; atopik egzamada (EMA Monographs,

2018; Horrobin, 2000; Morse *ve* Clough, 2006; Reference.medscape.com; Senapati *ve ark.*, 2008; Simon *ve ark.*, 2014; Williams, 2003), meme ağrısında (mastalji) (Pruthi *ve ark.*, 2010), âdet öncesi ve âdet dönemi şikayetlerinde kapsül formunda kullanılır. Ayrıca, menopoz dönemindeki şikayetlerde (Carroll, 2006; Chenoy *ve ark.*, 1994; Farzaneh *ve ark.*, 2013; Kelley *ve* Carroll, 2010), diyabetik nöropatide (Halat *ve* Dennehy, 2003; Keen *ve ark.*, 1993) ve eklem romatizmasında da yararlanılır (Calder *ve* Zurier, 2001; Leventhal *ve ark.*, 1993).

Hem insanlar hem de sıçanlar ile birlikte yürütülen bir çalışmada 4 ay süre ile insan deneklere 3 g/gün; sıçanlara 3 mg/kg/gün dozlarda EPO verilmiştir. Süre sonunda insanlarda GLA plazma trigliserit düzeyinde %48 azalma ve HDL kolesterol konsantrasyonunda %22 artma belirlenmiştir. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ise belirgin olarak azalmıştır. Hem insanlarda hem de sıçanlarda serum tromboksan düzeyi %45 azalmış ve kanama süresi %40 artmıştır. Bu sonuçlar *omega*-6 (n-6) esansiyel yağ asitlerinin kalp-damar sistemini koruyucu ve damar sertliğini önleyici etkisine işaret etmektedir (Guivernau *ve ark.*, 1994). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda n-6: n-3 oranındaki artışa paralel olarak, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kardiyovasküler hastalık, obezite, enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), romatoid artrit gibi kronik enflamatuvar hastalıklar ve Alzheimer hastalığında (AD) artışlar görülmektedir. Batı diyetinde (n-3) : (n-6) PUFA oranı artırılarak, kronik enflamatuvar hastalıkların insidansında azalma sağlanabileceği bildirilmiştir (Patterson *ve ark.,* 2012).

7 merkezde yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, diyabetik nöropati rahatsızlığı bulunan 111 bireye günde 480 mg γ-linolenik asit (GLA) bir yıl süre ile verildiğinde; ölçülen 16 nörolojik parametrenin 13'ünde plaseboya oranla belirgin bir fark tespit edilmiştir. Hazımsızlık, baş ağrısı ve bulantı bu dönemde ortaya çıkan başlıca yan etkiler olarak belirlenmiştir (Keen *ve ark.*, 1993). γ-linolenik asitin (GLA), enflamasyonda etkili olan tümör nekröz faktör-α (TNF-α) sentezini inhibe eden prostaglandin E1'in prekürsörü olduğu da gösterilmiştir (Hornych *ve ark.*, 2002). Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir diğer çalışmada, eklem romatizması şikayetleri olan56 hastaya 6 ay süre ile günde 2,8 g GLA verildiğinde şikayetlerde belirgin bir azalmanın olduğu görülmüştür (Zurier *ve ark.*, 1996).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Evening primrose yağında (EPO) bulunan GLA, prostaglandin E1 ve tromboksan oluşumunu sağlayarak plak agregasyonunu inhibe etmek suretiyle kanama süresini uzatır (Hornych *ve ark.*, 2002). Bu nedenle EPO antiplatelet ilaçlar ile aditif etkileşime sebep olur. 12 hiperlipidemi hastasına günde 3 g EPO 4 ay süre ile verilirken aynı anda 12 erkek sıçana da günde 3 mg/kg EPO 4 ay süre ile verilmiştir. Hem insanlarda hem de sıçanlarda serum tromboksan düzeyi %45 azalmış ve kanama süresi %40 artmıştır (Guivernau *ve ark.*, 1994).

Fenotiazinler ile birlikte EPO kullanan şizofreni hastalarında nöbetler oluştuğundan sara (epilepsi) vakalarında da dikkatli olunmalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

EPO, bileşimindeki *cis*-linoleik asit aracılığı ile karaciğerde sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2C9'u 10mM den düşük konsantrasyonlarda (IC_{50}= 7,72mM) inhibe etmektedir. Ancak *in vitro* olarak gösterilen bu etki klinik olarak kanıtlanmamıştır (Zou *ve ark.*, 2002).

EPO ile karaciğer enzimleri arasındaki etkileşimler tam olarak bilinmemekle beraber, sabit yağ ilaçların atılım hızını azaltarak plazma konsantrasyonlarını artırdığından bazı ilaçlarla birlikte tüketilmemelidir (drugs.com; go.drugbank).

Evening primrose yağı ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Evening primrose (*Oenethera biennis* L.) yağı (EPO) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Asetilsalisilik asit	Aditif etkileşim	Kanama riskinde artma	drugs.com

Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Tramadol	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Alzheimer ve Anti Demans İlaçları			
Donepezil	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Galantamin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Rivastigmin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Enoksasin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Levefloksasin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Meropenem	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Moksifloksasin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Norfloksasin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com

Ofloksasin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Siprofloksasin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Bağışıklık Sistemini Uyarıcı İlaçlar (Immunostimulanlar)			
Aldeslökin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
İnterferon Alfa-2A	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Peginterferon	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Bupropion	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Fluoksetin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
İmipramin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com

Klomipramin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Maprotilin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Mirtazapin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Paroksetin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Sertralin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Sitalopram	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Venlafaksin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Santral Etkili Sempatomimetikler			
Metilfenidat	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Genel Anestezik İlaçlar			
Alfentanil	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com

Fentanil	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Remifentanil	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Sufentanil	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Göz İlaçları (Göz Tansiyonu İlaçları (Glokom) ve Miyotikler)			
Asetazolamid	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Anagrelid	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde yapılan ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	Aditif etkileşim	Kanama riskinde artma	drugs.com
İbuprofen	Aditif etkileşim	Kanama riskinde artma	drugs.com
Naproksen	Aditif etkileşim	Kanama riskinde artma	drugs.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Diazepam	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com

Lorazepam	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Lokal Anestezik İlaçlar			
Lidokain	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Motilite Stimulanları			
Metoklopramid	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Obezite İlaçları (Zayıflama İlaçları)			
Sibutramin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Öksürük İlaçları			
Kodein	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com
Parasempatomimetikler (Antikolinesterazlar)			
Neostigmin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Parkinson İlaçları (Dopaminerjik İlaçlar)			
Amantadin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Diğer İlaçlar)			

Fondaparinuks	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde yapılan ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar)			
Antitrombin III	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Dalteparin	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Enoksaparin	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Dipiridamol	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994

Klopidogrel	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Silostazol	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *v e ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Tiklopidin	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Tirofiban	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	Aditif etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan çalışma)	Kanama riskinde artma	Agbabiaka *ve ark.*, 2018; drugs.com; Guivernau *ve ark.*, 1994
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Aripiprazol	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com

Haloperidol	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com
Ketiapin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Klorpromazin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma Şizofreni hastalarında yapılan çalışma)	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com; Holman *ve* Bell,1983
Klozapin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com
Lityum	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com
Olanzapin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com

Risperidon	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com
Trifluoperazin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma Şizofreni hastalarında yapılan çalışma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com; Holman *ve* Bell, 1983
Ziprasidon	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma, ilacın yan tesirlerinde artma riski	drugs.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Gabapentin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Karbamazepin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Klonazepam	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com

Lamotrijin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Levetirasetam	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Pregabalin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma,	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Topiramat	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Valproik asit	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Vigabatrin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma, nöbet eşiğinde azalma	Nöbet riskinde artma, ilacın etkisinde azalma	drugs.com
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			

Teofilin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Sistemik Adrenerjikler)			
Efedrin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com
Tüberküloz İlaçları			
Sikloserin	İlacın atılım hızında azalma, plazma konsantrasyonunda artma	İlacın yan etkilerinde artma riski	drugs.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

SONUÇ

Evening primrose yağı (EPO), bileşimindeki esansiyel yağ asitlerinden γ-linolenik asit (GLA) nedeniyle atopik dermatit, âdet dönemi ve menopoz şikayetlerinde, romatoit artrit ile diyabetik nöropatide ağız yoluyla (oral) kullanılır. Baş ağrısı, hazımsızlık ve bulantı en sık rastlanan yan etkileridir. Besin takviyesi olarak da tüketilen EPO'nun kanama riskini artırması gözönünde bulundurulduğunda, antikoagülan ilaçlar ile birlikte kullanılmamalı ve anesteziden 2 hafta önce de EPO tüketimine son verilmelidir. EPO'nun antikolvülzan ilaçların atılım hızlarını azaltması nedeniyle ilaçların plazma konsantrasyonları artar. Özellikle epilepsi ve şizofreni hastalarında nöbet riskini artıracağından antiepileptik ilaçlarla birlikte alınmamalıdır (Miller, 1998). 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Hamilelik döneminde düşük riskini artırabileceğinden EPO tüketilmesi önerilmez (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kalati *ve ark.*, 2018).

Kaynaklar

- Agbabiaka, T.B., Spencer, N.H., Khanom, S., Goodman, C. 2018. Prevalence of drug-herb and drug-supplement interactions in older adults: a

cross-sectional survey. *Br. J. Gen. Pract.* 68(675), 711-e717. doi: 10.3399/bjgp18X699101.

- Barre, D.E. 2001. Potential of evening primrose, borage, black currant, and fungal oils in human health. *Ann. Nutr. Metabol.* 45(2), 47-57.
- Calder, P.C., Zurier, R.B. 2001. Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 4(2), 115-121.
- Carroll, D.G. 2006. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am. Fam. Physician,* 73(3), 457-464.
- Chenoy, R., Hussain, S., Tayob, Y., O'Brien, P.M., Moss, M.Y., Morse, P.F. 1994. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ.* 19(308), 501-503.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 3. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- drugs.com/drug-interactions/evening primrose oil.html.
- EMA Monographs. 2018. EMA/HMPC/753041/2017, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)-Community herbal monograph on *Oenethera biennis* L. or *Oenethera lamarckiana* L., oleum.
- Farzaneh, F., Fatehi, S., Sohrabi, M.R., Alizadeh, K. 2013. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 288(5),1075-1079. doi: 10.1007/s00404-013-2852-6.
- go.drugbank.com/drugs/DB11358.
- Guivernau, M., Meza, N., Barja, P., Roman, O. 1994. Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 51(5), 311-316. doi: 10.1016/0952-3278(94)90002-7.
- Halat, K.M., Dennehy, C.E. 2003. Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. *J. Am. Board. Fam. Pract.* 16(1), 47-57.
- Holman, C. P., Bell, A. F. 1983. A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. *J. Orthomol. Psychiatry 12*(4), 302-304.
- Hornych, A., Oravec, S., Girault, F., Forette, B., Horrobin, D.F. 2002. The effect of *gamma*-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandin synthesis in older subjects. *Bratisl. Lek. Listy.* 103(3), 101-107.
- Horrobin, D.F. 2000. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am. J. Clin. Nutr.* 71(1 Suppl), 367S-372S.
- Kalati, M., Kashanian, M., Jahdi, F., Mohsen Naseri, M., Haghani, H., Sheikhansari, N. 2018. Evening primrose oil and labour, is it effective? A randomised clinical trial, *J. Obst. Gynaecol.,* 38(4), 488-492, doi:

10.1080/01443615.2017.1386165.

- Keen, H., Payan, J., Allawi, J., Walker, J., Jamal, G.A., Weir, A.I., Henderson, L.M., Bissessar, E.A., Watkins, P.J., Sampson, M., Gale, E.A.M., Scarpello, J., Boddie, H.G., Hardy, K.J., Thomas, P.K., Misre, P., Halonen, J.-P. 1993. Treatment of diabetic neuropathy with *gamma*-linolenic acid. The *gamma*-linolenic acid multicenter trial group. *Diabetes Care* 16(1), 8-15. doi: 10.2337/diacare.16.1.8.
- Kelley, K.W., Carroll, D.G. 2010. Evaluating the evidence for over-the-counter alternatives for relief of hot flashes in menopausal women. *J. Am. Pharm. Assoc.* 50(5), e106-e115.
- Leventhal, L.J., Boyce, E.G., Zurier, R.B. 1993. Treatment of rheumatoid arthritis with *gamma*linolenic acid. *Ann. Intern. Med.* 119, 867-873.
- medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html.
- medscape.com/drug/fever-plant-kings-cureall-evening-primrose-oil-344484#10.
- Miller, L.G. 1998. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 158(20), 2200-2211. doi: 10.1001/archinte.158.20.2200.
- Morse, N.L., Clough, P.M. 2006. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? *Curr. Pharm. Biotechnol.* 7(6), 503-524. doi: 10.2174/138920106779116946.
- Patterson, E., Wall, R., Fitzgerald, G. F., Ross, R. P., Stanton, C. 2012. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty Acids. *J. Nutr. Metab.* 2012, 39426 doi: 10.1155/2012/539426
- Pruthi, S., Wahner-Roedler, D.L., Torkelson, C.J., Cha, S.S., Thicke, L.S., Hazelton, J.H., Bauer, B.A. 2010. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern. Med. Rev.* 15(1), 59-67.
- Senapati, S., Banerjee, S., Gangopadhyay, D.N. 2008. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 74(5), 447-452. doi: 10.4103/0378-6323.42645.
- Simon, D., Eng, P.A., Borelli, S., Kägi, R., Zimmermann, C., Zahner, C., Drewe, J., Hess, L., Ferrari, G., Lautenschlager, S., Wüthrich, B., Schmid-Grendelmeier, P. 2014. *Gamma*-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv. Ther.* 31(2), 180-188. doi: 10.1007/s12325-014-0093-0.
- Stonemetz, D. 2008. A review of the clinical efficacy of evening primrose. *Holist. Nurs. Pract.* 22(3), 171-174. doi: 10.1097/01.HNP.0000318026.45527.07.

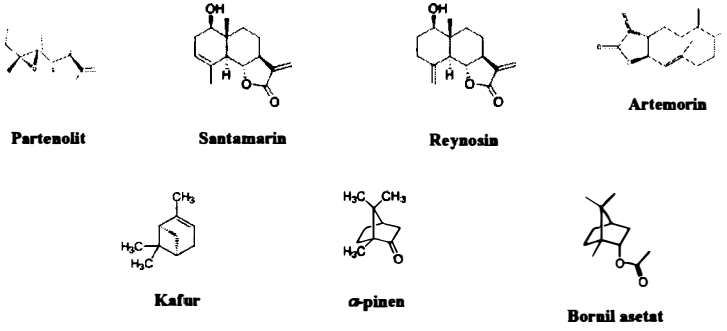
- Williams, H.C. 2003. Evening primrose oil for atopic dermatitis. *BMJ.* 327(7428), 1358-1359. doi:10.1136/bmj.327.7428.1358.
- Zou, L., Harkey, M.R., Henderson, G.L. 2002. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci.* 71(13), 1579-1589. doi: 10.1016/s0024-3205(02)01913-6.
- Zurier, R.B., Rossetti, R.G., Jacobson, E.W., DeMarco, D.M., Liu, N.Y., Temming, J.E., White, B.M., Laposata, M. 1996. *Gamma*-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 39(11), 1808-1817. doi: 10.1002/art.1780391106.

Feverfew

Tanacetum parthenium (L.) Sch.Bip

Feverfew[13] (*Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip.; Gümüşdüğme), Asteraceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Avrupa ve Amerika'da doğal olarak yetişir. Türkiye'de, Karadeniz bölgesi, Konya, Yukarı Fırat bölgesi ile Hakkâri ve Adana'da yetişir (bizimbitkiler.com; Davis, 1982; Harput, 2011). Drog olarak bitkinin toprak üstü kısımları kullanılır.

Bitkinin yaprakları ve toprak üstü kısımları seskiterpen laktonlar (krizantemomin, germakranolit (partenolit ve 3β-hidroksi partenolit), gayanolit (kanin ve artekanin), ödesmolit (reynosin ve santamarin, artemorin, partolit, krizantemonin), tipi seskiterpen laktonlar yanında uçucu yağ (kâfur, α-pinen, bornil asetat, bornil anjelat, spirotekal eter, kostik asit), monoterpenler, flavonoitler, tanenler ve poliasetilenler taşır (Şekil 1) (Akpulat *ve ark.*, 2005; Harput, 2011; Long *ve ark.*, 2003; Milbrodt *ve ark.*, 1997; Rateb *ve ark.*, 2008; Williams *ve ark.*, 2009; Wu ve ark., 2006).



Şekil 1. Feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip.) toprak üstü kısımlarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

[13] *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip. bitkisi tüm dünyada ve ülkemiz ticaret ortamında yaygın olarak Feverfew adıyla tanındığında metinde de bu isim kullanılmıştır.

Feverfew esas olarak migren ve gerilim baş ağrısının profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra antiplatelet ve antienflamatuvar aktiviteye sahiptir; öksürük, soğuk algınlığı ve romatizmal durumlarda da kullanılır (ESCOP Monographs, 2003; Williams *ve ark.*, 2009).

Bitki üzerinde yapılan klinik çalışmaların çoğu, migren proflaksisindeki kullanımına yönelik olarak gerçekleştirilmiştir.

Tanacetum parthenium'un migrenin önlenmesi konusundaki etkisini incelemek amacıyla 72 gönüllü üzerinde 4 hafta süreli randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmış. *Tanacetum* uygulaması migren ataklarının sayısında ve şiddetinde azalmaya neden olurken, atak süresinde veya kusma şiddetinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca çalışma süresince herhangi bir ciddi yan etkiye de rastlanmamıştır (Murphy *ve ark.*, 1988).

140 migren hastası üzerinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada *T. parthenium*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstraktın üç farklı tedavi dozu (2,08 mg, 6,25 mg ve 18,75 mg), günde üç kez olmak üzere 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Öncelikle son 28 günde gerçekleşen migren ataklarının sıklığı tanımlanmış ve ayrıca her bir atağın şiddeti ve süresi de belirlenmiştir. Sonuçta plasebo kullanımına göre migren ataklarının sıklığında doza bağlı olarak bir azalma meydana gelmiştir. Optimum etki 3x6,25 mg/gün dozda elde edilmiştir. Yan etki sıklığı ve şiddeti plasebo ile benzer olarak ortaya çıkmıştır (Pfaffenrath *ve ark.*, 2002).

Bir başka çalışmada migren teşhisi konmuş hastalar 4 haftalık bekleme süresinden sonra, 16 hafta boyunca günde 3 defa 6,25 mg *T. parthenium* ekstresi kullanmıştır (89 hastaya *T. parthenium*, 81 hastaya plasebo). Bu sürenin sonunda aylık migren atağı sıklığının plaseboya göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Diener *ve ark.*, 2005).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Feverfew ekstresinin CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir *in vitro* çalışmada orta derecede inhibisyon gözlenmiştir. *In vitro* çalışmaların bulguları doğrudan klinik olarak değerlendirilemese de bunun gibi pozitif bulgular daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bir *in vitro* çalışmada, partenolidin vücut içerisinde taşınma süreci P-glikoprotein inhibitörü olan MK-571'in varlığından etkilenmediği tespit

edilmiştir. *In vitro* çalışmalarda feverfew bitkisinin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği görülmüş ve teorik olarak aspirin veya diğer kan sulandırıcı ilaçları kullanan hastalarda eşzamanlı olarak feverfew ürünlerinin kullanılmasının kanama riskini artırabileceği öngörülmüştür. Ancak bitki ve antikoagülan/antiplatelet ilaçlar arasındaki etkileşim sadece bir tahmine dayanmaktadır (drugs.com; Heck *ve ark.* 2000; Khan *ve ark.* 2003). En az 3,5 yıl boyunca feverfew kullanan 10 hastadan alınan kan örneklerinde trombosit agregasyonunun değerlendirildiği bir klinik çalışmada, trombositler normal olarak trombin ve adenozin difosfata (ADP) yanıt olarak kümelenmiştir. Bununla birlikte, serotonin ve U46619'a (bir tromboksan taklidi) yanıt zayıflamış ve sadece yüksek dozlarda meydana gelmiştir. Bitkinin trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gösteren *in vitro* bulguları tam olarak doğrulamayan sadece bir klinik çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışma bir şekilde azalmış trombosit yanıtı bulgusunu desteklemektedir (Biggs *ve ark.* 1982).

Feverfew, migren tedavisi için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte aspirin ve steroit olmayan antienflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte alındığında, herhangi bir etkileşim bugüne kadar tespit edilmemiştir. Öte yandan, düşük doz aspirin ile kanama riskinde küçük bir artışı tespit etmek için çok büyük retrospektif karşılaştırmalar gerekmiştir. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılması gerekmez (aslında antiplatelet ilaç kombinasyonları genellikle birlikte reçete edilir) ancak aspirin ve klopidogrel gibi diğer antiplatelet ilaçlarla birlikte verilirse kanamayı artırma potansiyeli olabilecektir. Hastalar herhangi bir uzun süreli kanama ile karşılaştığında bu durumu bir sağlık uzmanına bildirmelidir (Williams *ve ark.*, 2009).

Verteporfin, oküler damar bozukluğunda kullanılan bir anti-neovaskülerizasyon ajanıdır. Feverfew ile eşzamanlı kullanımı halinde hekim bilgilendirilmelidir çünkü verteporfinin göz tedavisindeki etkinliğini azaltabilir (drugs.com).

Bazı ilaçlar karaciğer tarafından değişikliğe uğratılır ve parçalanır (CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6 substratları). Feverfew kullanımı karaciğerin bu ilaçları parçalama hızını değiştirebilir. Bu da ilaçların etkilerini ve yan etkilerinde değişikliğe neden olabilir (webmd.com).

SONUÇ

Feverfew bitkisi ilaçlarla güçlü bir etkileşim göstermez. Bazı ilaçlarla etkileşebileceği, *in vitro* çalışmalar sonucu veya teorik öngörü ile belirtilmiştir. Ancak bugüne kadar etkileşim bulunmamış olması, herhangi bir etkileşimin olmayacağı anlamına gelmemelidir. Kesin sonuca varabilmek için bu konuda klinik çalışmaların yapılması gereklidir. Çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmaması uygun olacaktır.

Kaynaklar

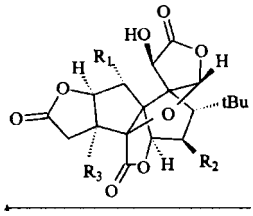
- Akpulat, H.A., Tepe, B., Somken. A., Daferera, D., Polissiou, M. 2005 Composition of the essential oils of *Tanacetum argyrophyllum* (C. Koch) Tvzel. var. *argyrophyllum* and *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. (Asteraceae) from Turkey. *Biochem. Syst. Ecol.* 33, 511-516.
- Biggs, M.J., Johnson, E.S., Persaud, N.P., Ratcliffe, D.M. 1982. Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine. *Lancet,* 2, 776.
- bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/
- Davis, P.H. 1982. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol.5, University Press, Edinburgh.
- Diener, H.C., Pfaffenrath, V., Schnitker, J., Friede, M., Henneicke-Von Zepelin, H.H. 2005. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO_2-extract (MIG-99) in migraine prevention - A randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia,* 25, 1031-1041.
- drugs.com/drug-interactions/feverfew-with-verteporfin-2368-0-2298-0.html
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed. Thieme, New York.
- Harput, Ü.Ş. 2011. *Tanacetum parthenium* – Gümüşdüğme, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler,* 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Heck, A.M., DeWitt, B.A., Lukes, A.L. 2000. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health-Syst Pharm.* 57, 1221-1227.
- Khan, S.I., Abourashed, E.A., Khan, I.A., Walker, L.A. 2003. Transport of parthenolide across human intestinal cells (Caco-2). *Planta Med.* 69, 1009-1012.
- Long, C., Sauleau, P., David, B., Lavaud, C., Cassabois, V., Ausseil, F., Massiot, G. 2003. Bioactive flavonoids of *Tanacetum parthenium* revisited. *Phytochem.* 64(2) 567-569.
- Milbrodt, M., Schrijder, F., König, W.A. 1997. 3,4-β-epoxy-8-deoxycumambrin B, A sesquiterpene lactone from *Tanacetum parthenium. Phytochem.,* 44, 471-474.

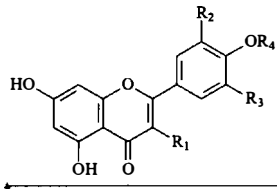
- Murphy, J.J., Heptinstall, S., Mitchell, J.R.A. 1988. Randomized double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet*, 8604, 189-192.
- Pfaffenrath, V., Diener, H.C., Fischer, M., Friede, M., Henneicke-von Zepelin, H.H. 2002. The efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis - a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose–response study. *Cephalalgia*, 22, 523-532.
- Rateb, M.E.M., El-Gendy, A.A.M., El-Hawary, S.S., El-Shamy, A.M. 2008. Phytochemical and biological studies on the different organs of *Tanacetum parthenium* L. cultivated in Egypt. *Faslnamah-i Giyahan-i Daruyi*, 7, 8-22.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-933/feverfew
- Williams, C., Harborne, J.B., Geiger, H., Hoult, J.R.S. 1999. The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties. *Phytochemistry*, 51, 417-423.
- Wu, C., Chen, F., Wang, X., Kim, H., He, G., Haley-Zitlin, V., Huang, G. 2006. Antioxidant constituents in feverfew (*Tanacetum parthenium*) extract and their chromatographic quantification. *Food Chem.* 96, 220-227.

Ginkgo
Ginkgo biloba L.

Ginkgo biloba (Ginkgoaceae), daha çok Ginkgo adıyla tanınan, bazı kaynaklarda mabet ağacı kız saçı, Japon eriği, Çin yelpazesi, gümüş kayısı, fil kulağı gibi isimlerle de anılan, ağaç formunda bir bitkidir. Buzul öncesi dönemden günümüze kadar gelebilen bir bitki olan *Ginkgo biloba*'nın M.Ö. 2800 yılından itibaren Çin tıbbi kaynaklarında kayıtlı olduğu görülmektedir. Ginkgo ağaçları Ginkgoaceae familyasının yaşayan tek üyesi olduğu için 'yaşayan fosil' olarak kabul edilir. Çin ve Japonya'da doğal olarak yetişmekte olan ağaçlar çok eskiden beri kutsal olarak kabul edildiğinden tapınakların bahçelerinde yetiştirilmiştir. Günümüzde birçok ülkede kültürü de yapılmaktadır. *Ginko biloba* boyu 30-40 m ve çevresi yaklaşık 4 m olan dioik bir ağaçtır. Ağaçlar yüzlerce yıl yaşayabilirler. Yaprakları yelpaze şeklinde, tüylü ve 2 geniş lobludur. Bitki, '*biloba*' tür adını, yaprağının 2 loblu şeklinden almıştır. Yeşil yapraklar sonbaharda altın sarısı bir renk alır. Bitkinin tıbbi amaçlarla yararlanılan kısımları taze veya kurutulmuş yapraklarıdır. Yapraklar ilaç formları halinde kullanılır. Bazı kaynaklarda etli dış kısımlarından ayrılmış tohumlarının da Japonya ve Çin'de öksürük kesici ve balgam söktürücü amaçlarla kullanıldığı kayıtlıdır (Ebadi, 2006; EMA Monographs, 2014, 2015; ESCOP Monographs, 2003; Gruenwald *ve ark.*, 2000; Kang *ve ark.*, 2019; Nabavi *ve ark.* 2015; Ozgoli *ve ark.*, 2009; Tatlı, 2011; WHO Monographs, 1999).

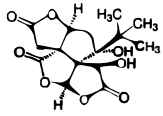
Yapraklarda başlıca terpenik laktonlar (ginkgolit A-C, J, M, bilobalid) ve flavon glikozitleri (kersetin, kemferol, mirisetin, apigenin, izoramnetin) ile proantosiyanidinler, ginkgolik asitler, organik asitler (hidroksikinurenik asit, kinurenik asit, protokateşik ve vanilik asit), ozlar ve D-glukarik asit bulunur (Şekil 1) (ESCOP Monographs, 2003; Li *ve ark.*, 2021; Tatlı, 2011; WHO Monographs, 1999).





Bileşik	R1	R2	R3
Ginkgolid A	H	H	OH
Ginkgolid B	OH	H	H
Ginkgolid C	OH	OH	OH
Ginkgolid J	H	OH	OH
Ginkgolid M	OH	OH	H

Bileşik	R1	R2	R3	R4
Kemferol	OH	H	H	H
Kersetin	OH	OH	H	H
Mirisetin	OH	OH	OH	H
Apigenin	H	H	H	H
İzoramnetin	OH	OCH_3	H	H



Bilobalid

Şekil 1. *Ginkgo biloba* L. yapraklarında bulunan bazı önemli bileşikler

Ginkgo biloba yaprak ekstresi, içinde bulunan farklı yapıdaki bileşiklere bağlı olarak çok sayıda farklı farmakolojik etki gösterir. Ekstrede bir arada yer alan bu bileşikler, sinerjistik olarak daha güçlü bir etki oluştururlar. Ginkgo ekstresi serbest radikal süpürücü işlev görür. Flavonoitler esas olarak serbest hidroksil radikalleri üzerine etkili olurlar ve hücre membranında lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Ginkgolidler ve bilobalid ise beyinde hipoksinin etkilerini azaltıcı yönde etki gösterir. Bu etkinin prostaglandin biyosentezinin uyarımı ile gerçekleştiği yönünde bulgular vardır. Ginkgolid A, B ve C trombositlere, nötrofillere ve eozinofillere bağlanarak trombosit aktive edici faktörü (PAF) yarışmalı (kompetitif) olarak inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterir (Boveris v*e ark.*, 2007; Demirezer *ve ark.*, 2011).

Ginkgo biloba yapraklarını taşıyan ilaç formları %22-27 oranında flavonoitler ile %5-7 oranında terpenik laktonlar (%2,8-3,4 ginkgolidler; %2,6-3,2 bilobalid) içeren standardize bir ekstreden (EGb 761) hareketle hazırlanırlar. Bu ekstre 5 ppm'den fazla ginkgolik asit taşımaz.

Daha yüksek orandaki ginkgolik asit bulunması sağlığı tehdit edebilecek alerjik reaksiyonlara ve sitotoksisiteye neden olmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2014).

Bitkinin yapraklarından hazırlanan ilaç formları yaşlılıkta ortaya çıkan serabral ve periferik dolaşım düzensizliklerinde kullanılmaktadır. Serebral dolaşım bozukluklarında, yaşa bağlı hafif demans, konsantrasyon ve hafıza sorunlarında, enerji eksikliği ve yorgunlukta, anksiyete ve depresif şikayetlerde ayrıca baş dönmesi ve baş ağrısında etkileri olduğu belirtilmiştir. Vazodilatör ve kan sulandırıcı etkileri de vardır. Yapraklardan aseton (%60) ile hazırlanan kuru ekstre (DER 35-67:1) tedavide kullanılır (EGb761). Yaprakların hafif dolaşım bozuklukları ile ilişkili bacaklardaki ağırlık ve soğuk el ya da ayak hissinin giderilmesine yönelik geleneksel kullanımı da bulunmaktadır. Damarlar üzerindeki etkileri nedeniyle kan basıncı değişiklikleri ya da damar genişlemesine bağlı oluşan kulak çınlaması tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda *G. biloba* yapraklarının glokom üzerindeki etkisini ve âdet öncesi gelişen fiziksel ve psikolojik semptomların tedavisinde de yardımcı olabileceğini gösteren çok sayıda bilimsel araştırma bulunmaktadır. Yapraklarda bulunan ginkgolid B adlı bileşiğin hem iskemik hem de hemorajik felç üzerinde umut verici etkileri bulunmuştur. Ayrıca bitkinin tohumları Japonya'da ve Çin'de öksürük kesici ve balgam söktürücü olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Ebadi, 2006; EMA Monographs, 2014, 2015; ESCOP Monographs, 2003, Gruenwald *ve ark.*, 2000; Kang *ve ark.*, 2019; Nabavi *ve ark.* 2015; Ozgoli *ve ark.*, 2009; Tatlı, 2011; WHO Monographs, 1999)

Kuru standardize ekstre, normal ve yaşa bağlı kognitif rahatsızlıklarda demans, Alzheimer, serebrovasküler yetersizlik, periferal vasküler hastalıklar, kulak çınlaması ve ani işitme kaybı tedavisi için 9,6-19,2 mg Ginkgo glikozitleri içerecek şekilde standardize edilmiş katı (film kaplı tablet) ve sıvı (oral damla) ilaç şekilleri halinde ve 120-240 mg/gün dozda (günde 3 kez 40-80 mg veya günde 2 kez 60-120 mg) kullanılmaktadır. Terapötik etki uygulamadan sonraki 6 hafta ile 6 ay arasında görülmeye başlar (Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA Monographs, 2014, 2015; ESCOP Monographs, 2003, Gruenwald *ve ark.*, 2000; Tatlı, 2011; WHO Monographs, 1999). Genç hastalar (fizikomotor ve hafıza gelişimi hariç) ile yaşları 80'nin üzerinde olan yaşlı hastalarda etkinin gözlenmediği veya azaldığı kayıtlıdır (Barrett, 2004).

Ginkgo ilaç şekillerinin kullanılması sırasında mide bulantısı, kusma, ishal gibi hafif gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, huzursuzluk, tansiyon sorunları, alerjik reaksiyonlar, ani işitme kaybı ve flebit gibi istenmeyen yan etkiler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları, spazmlar ve kramplar ile akut toksisite vakalarında atoni oluşabilir. Sara hastalarında, galaktoz intoleransı olanlarda ve cerrahi işlemler öncesinde kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA Monographs, 2014, 2015; Gruenwald *ve ark.*, 2000; Tatlı, 2011; WHO Monographs, 1999). Yan etkilerin görülmesi halinde, *Ginkgo biloba* ekstresi kullanan kişilerin aldığı doz hekim kontrolünde azaltılır veya ilaç kesilir. Çocuklarda yeterli klinik çalışma bulunmadığından, 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez. Ginkgo preparatlarının greyfurt suyu (ve diğer meyve suları) ile birlikte alınmaması gerekir. Hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019).

Tohumlarının çiğ olarak fazla miktarda tüketilmesi sonucu sadece tohumlarda bulunan toksik bir bileşik olan 4-*O*-metilpiridoksinin neden olduğu gıda zehirlenmesi, gastrointestinal problemler, nöbetler ve bilinç kaybı görülebilir. Bu toksik madde, yaprak ekstresi hazırlanırken uzaklaştırılır (Bressler, 2005; Commission E Monographs, 1998; EMA Monographs, 2015; Gruenwald *ve ark.*, 2000; van Beek, 2002).

İnsanlarda 120 mg *Ginkgo* ekstresinin çözelti halinde oral uygulanmasını takiben terpenik laktonlar için ortalama biyoyararlanım oranlarının ginkgolid A için %80, ginkgolid B için %88 ve bilobalid için %79 olduğu görülmüştür. Terpenik laktonların doruk plazma konsantrasyonları, tablet olarak verildiğinde ginkgolid A için 16-22 ng/ml, ginkgolid B için 8-10 ng/ml ve bilobalid için 27-54 ng/ml aralığında görülmüştür. Ginkgolid A, ginkgolid B ve bilobalidin yarı ömürleri sırasıyla 3-4, 4-6 ve 2-3 saat olmuştur. Çözelti olarak verilen 120 mg *G. biloba* ekstresi pik plazma konsantrasyonları, ginkgolid A, B ve bilobalid için sırasıyla 25-33 ng/ml, 9-17 ng/ml ve 19-35 ng/ml olarak bulunmuştur. Ginkgolid A için ilgili yarı ömür 5 saat, ginkolid B için 9-11 saat ve bilobalid için 3-4 saat olmuştur (EMA Monographs, 2015).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Ginkgo biloba yapraklarından hazırlanan ürünler bazı ilaçlarla farmakokinetik veya farmakodinamik düzeylerde etkileşebilirler ve bunun sonucunda bazı yan etkiler görülebilir. Sonuçlara bakıldığında,

Ginkgo'nun sitokromP450 (CYP450) izoformları veya P-glikoprotein üzerinde çok düşük düzeyde etki gösterdiği veya etkisiz olduğu bulunmuştur (Izzo, 2012). Zhou ve arkadaşları tarafından elde edilen *in vitro* sonuçlar ginkgolidlerin metabolik enzimler üzerinde sadece yüksek bir konsantrasyonda aktif olduğunu belirtmiştir (Zhou *ve ark.*, 2014). Oral yoldan alımı sonrasında ginkgolidlerin ve flavonoitlerin emilimleri, dağılımları, metabolizasyonları ve atılımları ürünün etkinliğini ve güvenliğini doğrudan belirleyen aşamalardır. Ginkgonun antioksidan, vazoregülan, trombosit agregasyonu inhibisyonu, nörotransmitter düzenleyici, beyin ödemini azaltıcı ve iskemi sonrası fonksiyonel iyileşmeyi artırıcı etki gibi farmakodinamik özellikleri bulunmaktadır (Ebadi, 2006). Bitki-ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve insanlarda yapılmış kontrollü denemeler yeterli değildir.

Pıhtılaşmayı önleyen ilaçları (antikoagülanlar, antiplateletler) kullananlarda, *Ginkgo biloba*'nın kanama artışına neden olan bazı istenmeyen etkileri görülebilmektedir (WHO Monographs, 1999). Ginkgo kan sulandırıcı bu gruptan bir ilacın etkisini artırarak kanama süresini uzatabilir. Kanama, Ginkgo preparatı kullanan ve trombosit fonksiyon bozukluğu olan, genellikle yaşlı hastalarda veya ameliyat sonrası hastalarda görülür. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hem farmakokinetik hem de farmakodinamik mekanizmaların söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Ginkgolidler, PAF'ı güçlü bir biçimde baskılarlar. *Ginkgo biloba* yapraklarında bulanan ginkgolid B, PAF'ı reseptöre bağlanma bölgesinden uzaklaştırarak inhibe eder ve trombosit agregasyonunun azalmasına neden olur. Tek başına Ginkgo preparatları kullanımında subaraknoid kanama (beyinde bulunan boşluğa kan sızması) ve subdural hematom (dura ile beyin dokusu arasında olan damarların zedelenmesine bağlı oluşan kan birikimi) da rapor edilmiştir (Aronson, 2009). PAF çeşitli patolojik süreçlerde rol oynadığından, astım, şok, iskemi, anafilaksi (çeşitli zehir, besin maddesi ya da ilaçların kullanımı sonrasında meydana gelen ağır bir alerjik reaksiyon tablosu), doku veya organ reddi ve böbrek hastalığı gibi klinik tabloların ginkgolid B nedenli olabileceği dikkate alınmalı ve değerlendirilmelidir (Ebadi, 2006).

Ginkgo ekstreleri, çeşitli CYP450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2B1/2, CYP3A1/4, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C, CYP2C19 gibi) indükleyebilirler (Aronson, 2009; Gurley *ve ark.*, 2002, 2005; Izzo,

2012). EGb 761'in insan sitokrom P450 izoenzimleri (CYP'ler) üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, flavonoit fraksiyonu CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1 ve CYP3A4'ü inhibe ederken terpen fraksiyonunun CYP2C9'u inhibe ettiği tespit edilmiştir (Gaudineau *ve ark.*, 2004).

Çalışmalar bazı ilaçların kanda ulaştığı doruk konsantrasyonlarının (C_{max}) *G. biloba* tarafından artırılabileceğini göstermiştir. Bu durumdaki bazı kişilerde %100'e varan artışlar gözlenerek baş dönmesi ve sıcak basması şiddetinin artması gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Ginkgo preparatlarının kullanılmasıyla CYP3A4'ün indüksiyonuna bağlı olarak bazı ilaçların plazma konsantrasyonunun azalabilecek olmasından dolayı bu tür ilaçların *G. biloba* preparatları ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Görüldüğü gibi Ginkgo preparatları bazı CYP izoenzimlerini indüklerken bazılarını da inhibe edebilmektedir. Bu durumda Ginkgo preparatları ile birlikte kullanılacak ilaçların vücutta hangi izoenzimlerle metabolize olduklarının dikkate alınması uygulayıcı sağlık uzmanı ve hasta sağlığı açısından önemli olacaktır (Willamson *ve ark.*, 2009)

Ginkgo biloba ile etkileşen ilaçlar ve olası etkileri Tablo 1'de verilmiştir. Tabloda bazı ilaçların Ginkgo ile etkileşimi konusunda birbiri ile çelişen ifadelere rastlanabilir [bkz. Tablo 1 Anksiyolitik, Sedatif-Hipnotik ve Antidepresan ilaçlar (Midazolam), Antidiyabetik ilaçlar (Tolbutamid), Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (Aspirin)]. Bu durum ilacın dozu, kişideki biyoyararlanım düzeyi, kişinin o dönemde kullandığı başka ilaçların varlığı, uygulanan testlerin farklılığı gibi çok değişik nedenlerle ortaya çıkmış olabilir. Çelişkili gibi görünse de bugüne kadar bu konuda yapılmış bütün çalışma sonuçlarına tabloda yer verilmiştir. Oral yoldan alınan ilaçlar mide-bağırsak kanalından emilimleri sonrasında sistemik dolaşıma geçmeden önce karaciğer ve bağırsak duvarından geçerken çeşitli biyotransformasyon tepkimeleri sonrasında etki kaybına uğrarlar (ilk geçiş etkisi). Ayrıca ilacın farmasötik formuna (çözelti, kapsül, tablet) bağlı olarak da biyoyararlanımı düşebilir. Diğer taraftan ilacın bileşiminde yer alan etken ve yardımcı maddelerin yapısal farklılıkları, saflık ve kalite düzeyleri de biyoyararlanımlarının farklılaşmasına neden olur.

Bu nedenle hazırlanan tabloda kullanılan kaynaklarda ilacın biyoyararlanım düzeyi belirtilmişse, bu bulgu da tabloda verilmiştir.

Tablo 1. *Ginkgo* (*Ginkgo biloba* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Aneljezik) Diğer Analjezik ve Antipiretikler			
Aspirin	Belirtilmemiş	Kanama gözlenmemiştir	Gardner *ve ark.*, 2007
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Wolf *ve ark.*, 2006
	Ginkgolidlerin antiplatelet aktivite göstermesi nedeniyle aditif etkileşim (Vaka raporu)	Spontan hifema[4]	Rosenblatt *ve ark.*, 1997
	Ginkgolidlerin antiplatelet aktivite göstermesi nedeniyle aditif etkileşim (Vaka raporu)	İlacın etkisi artar, kanama riski	Bebbington *ve ark.*,2005
Fenazon (Antipirin)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Duche *ve ark.*, 1989
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			

Feksofenadin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Robertson *ve ark.*, 2008
Alzheimer ve Anti Demans İlaçları			
Donepezil	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Yasui-Furukori *ve ark.*, 2004
Antiviral İlaçlar			
Efavirenz	İlacın kandaki düzeyi azalır (Vaka raporu)	İlaç etkisinde azalma	Wiegman *ve ark.*, 2009
Lopinavir	Belirtilmemiş	-	Robertson *ve ark.*, 2008
Raltegravir	Belirtilmemiş	-	Blonk *ve ark.*, 2012
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyinde belirgin bir değişiklik olmaz (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Robertson *ve ark.*, 2008
Bağımlılık İlaçları (Sigara Bırakma İlaçları)			

Bupropion	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Lei *ve ark.*, 2009a
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmunsupresif İlaçlar)			
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Yang *ve ark.*, 2006
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Diazepam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Zuo *ve ark.*, 2010
Trazodon	Agonistik etkileşim (Vaka raporu)	Koma	Izzo *ve* Ernst, 2001
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Tiyazid	Belirtilmemiş	Yüksek tansiyon (hipertansiyon)	Shaw *ve ark.*, 1997
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2002, 2005; Zadoyan *ve ark.*, 2012
Teofilin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Tang *ve ark.*, 2007

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Diltiazem	İlacın kandaki düzeyinde artma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon) görülebilir	Ohnishi *ve ark.*, 2003
Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	EMA Monographs,2014, 2015
	İlacın kandaki düzeyinde artma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon) görülebilir	Yoshioka *ve ark.*, 2004
Nikardipin	Bazı CYP izoenzimlerin inhibisyonu (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın hipotansif etkisinde önemli ölçüde azalma Tansiyon yüksekliği (hipertansiyon) gelişebilir)(*)	Shinozuka *ve ark.*, 2002
Nimodipin	Sinerjistik etkileşim (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Shen, 2013

	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sıçanlarda yapılan çalışma)	-	Xiao *ve ark.*, 2016
	Belirtilmemiş	-	CaiXia, 2012
Talinolol	Tek doz uygulamada ilacın farmakokinetiği etkilenmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Fan *ve ark.*, 2009a, 2009b
	Tekrarlanan dozlarda ilacın kandaki düzeyinde artma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon) görülebilir	Fan *ve ark.*, 2009a, 2009b
Propranolol	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Zhao *ve ark.*, 2006
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Zhang *ve ark.*, 2018

	İlacın kandaki düzeyi artabilir; metabolitinin konsantrasyonu azalabilir (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Dong *ve ark.*, 2018
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Mauro *ve ark.*, 2003
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Anastrozol	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Vardy *ve ark.*, 2013
Letrozol	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Vardy *ve ark.*, 2013
Tamoksifen	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Vardy *ve ark.*, 2013

Anastrozol	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Vardy *ve ark.*, 2013
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2002, 2005
Kas İskelet Sistemi İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi değişmez *In vitro* ve *in vivo* deney sonucu	-	Mohutsky *ve ark.*, 2006
Flurbiprofen	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Greenblatt *ve ark.*, 2006
İbuprofen	Belirtilmemiş	Ölümcül intraserebral hemoraji[5]	Meisel *ve ark.*, 2003
Rofekoksib	Belirtilmemiş	Kanama riski	Hoffman, 2001

Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	İlacın kandaki düzeyinde hafif azalma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Markowitz *ve ark.*, 2003
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın kandaki düzeyi değişebilir ve azalabilir (Sıçanlarda ve hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Guo *ve ark.*, 2012; Ren *ve ark.*, 2019
Pitavastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artma	Li *ve ark.*, 2021
Simvastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Dai *ve ark.*, 2013
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Vorikonazol	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Lei *ve ark.*, 2009b
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			

Omeprazol	İlacın kandaki düzeyinde azalma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Yin *ve ark.*, 2004
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Zadoyan *ve ark.*, 2012
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Markowitz *ve ark.*, 2003; Zadoyan *ve ark.*, 2012
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Silostazol	Belirtilmemiş	Kanama süresinde uzama	Aruna *ve ark.*, 2007
	Belirtilmemiş	-	Kim *ve ark.*, 2014
Klopidogrel	Belirtilmemiş	-	Aruna *ve ark.*, 2007
	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Deng *ve ark.*, 2016
Tiklopidin	Belirtilmemiş	Kabul edilebilir yan etki	Hong *ve ark.*, 2013

	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Kim *ve ark.*, 1998; 2009, 2010; Lu *ve ark.*, 2006
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta-ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Engelsen *ve ark.*, 2003; Jiang *ve ark.*, 2005; Taki *ve ark.*, 2012; Zhou *ve ark.*, 2011
	Belirtilmemiş	Konuşma bozukluğu ve intraserebral hemoraji[5]	Matthews, 1998
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Haloperidol	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde azalma	Zhang *ve ark.*, 2001
Risperidon	Belirtilmemiş	Priapizm[6]	Lin *ve ark.*, 2007
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hasta gönüllülerde yapılan klinik çalışma)	-	Hasanzadeh *ve ark.*, 2012
	Belirtilmemiş	Koma	Galluzzi *ve ark.*, 2000
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Belirtilmemiş	Ölümcül nöbet	Kupiec *ve ark.*, 2005
	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde artma	Chandra *ve ark.*, 2011
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			

Metformin	Belirtilmemiş	-	Kudolo *ve ark.*, 2006
Tolbutamid	Belirtilmemiş	-	Mohutsky *ve ark.*, 2006; Zadoyan *ve ark.*, 2012
	İlacın kandaki düzeyi azalabilir (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Uchida *ve ark.*, 2006
	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Farelerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artma	Taki *ve ark.*,2011
	Belirtilmemiş	Kan glukoz düzeyinde düşüş (hipoglisemi)	Sugiyama *ve ark.*, 2004
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2002, 2005
	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Robertson *ve ark.*, 2008
	İlacın kandaki düzeyi artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde artma	Uchida *ve ark.*, 2006

	İlacın kandaki düzeyi güvenli aralıklarla azalır	İlaç etkisinde azalma	Penzak *ve ark.*, 2008
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Zadoyan *ve ark.*, 2012

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve Ginkgo ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *Spontan hifema: Gözün ön odasında kan birikmesi*

[5] *İntraserebral hemoraji: beyinin kendi dokusunda kanama*

[6] *Priapizm: Uzun süreli ereksiyon*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Ginkgo yaprakları standardize ekstresinden hazırlanan ilaçlar, yaşlılıkta ortaya çıkan serebral dolaşım bozukluklarında, yaşa bağlı hafif demans ve hafıza sorunlarında, yorgunlukta, anksiyete ve depresif şikayetlerde, hafif dolaşım bozuklukları ile ilişkili bacaklardaki ağırlık, soğuk el veya ayak hissinin giderilmesinde, kan basıncı değişiklikleri ya da damar genişlemesine bağlı olarak oluşan kulak çınlaması (tinnitus) tedavisinde ve ayrıca baş dönmesi ve baş ağrısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Ginkgo, sitokrom P450 (CYP450) izoformları veya P-glikoprotein üzerinde çok düşük düzeyde etki göstermektedir. Ginkgo preparatları bazı CYP 450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2B1/2, CYP3A1/4, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C, CYP2C19 gibi) indüklemektedir. Birlikte kullanılacak ilaçların vücutta hangi izoenzimlerle metabolize oldukları dikkate alınmalıdır. *Ginkgo biloba* yaprak ekstresi içeren farmasötik ürünlerin antiplatelet ve antikoagülan ilaçlar, ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, monoamin oksidaz engelleyici (MAOI) antidepresanlar, β-blokörler ile gösterecekleri ilaç etkileşmeleri nedeniyle birlikte

kullanılmaları durumunda dikkatli olunmalıdır. NSAİ ilaçlar (aspirin, ibuprofen veya naproksen vb.), Ginkgo preparatları ile beraber alındığında gastrointestinal kanama riski olabileceğinden bu ilaçları kullanan kişiler ve özellikle de mide ülseri hastaları beraberinde Ginkgo preparatları kullanırken dikkatli olmalıdır.

Ginkgo preparatları vücutta üretilen veya dışarıdan alınan insülin biyoyararlanımını değiştirerek kan şekerini etkileyebileceğinden diyabet hastalarının doktor gözetiminde kullanılmaları yararlı olur (ESCOP Monographs, 2003; *Gruenwald ve ark.*, 2000; Demirezer *ve ark.*, 2011, 2019).

Tıbbi amaçla Ginkgo bitkisinin yaprakları kullanılmakla beraber Japonya ve Çin'de öksürük kesici ve balgam söktürücü olarak kullanılan Ginkgo tohumlarının içerdiği bir nörotoksin olan 4'-*O*-metoksipiridoksin (MPN), glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek *g*-amino-bütirik asit (GABA) düzeyini düşürür. GABA azaldığı için konvülsiyon riski artabilir. Antiepileptik ilaçlar, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimleri ile metabolize edilir. CYP2C19 enziminin Ginkgo nedeniyle indüklendiği ve CYP2C19 enzim indüksiyonunun kullanılan antikonvülzif ilacın etkinliğini azaltarak konvülsiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Ancak çoğu Ginkgo tohumları içeren ürün nörotoksik etki oluşturacak düzeyde MPN taşımaz.

Yapılan kalite kontrol araştırmalarında Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsat almış olan Ginkgo bitkisel tıbbi ürünlerinin etkin madde miktarları açısından standardize ve birbirleri ile fitoeşdeğer olduğu gözlenmiştir, ancak gıda takviyesi olarak piyasada bulunan birçok ürün gerekli standartları taşımamaktadır ve hatta içlerinde katkı maddeleri bulunduğu saptanmıştır (Demirezer *ve ark.*, 2014). Bu ürünlerin istenmeyen etki ve etkisizlikleri nedeniyle kullanımlarının yarar sağlamayacağı açıktır. Gıda takviyesi olarak üretilen preparatların tıbbi amaçla kullanılamayacağı, bu tip preparatları kullananların tedavilerini aksatmış olacakları hususunda kullanıcılar ve sağlık uzmanları dikkatli olmalıdır. Ülkemizde Ginkgo preparatlarının özellikle hafıza güçlendirici amaçla bilinçsizce tüketimi görülmektedir. Ancak sağlıklı genç bireylerde kullanımın hafıza üzerinde herhangi bir güçlendirici etkisinin olmadığı bilinmelidir. Kronik hastalığı nedeniyle kan sulandırıcı, şeker düzeyini düşüren, antidepresan, tansiyon düşürücü ve diüretik ilaçları kullanan kişilerin de Gingko preparatlarını hekim gözetiminde kullanmaları uygun ola-

caktır. Ayrıca birçok ilaç ve bitkisel preparatta olduğu gibi Ginkgo preparatları ile birlikte greyfurt suyu içilmemelidir.

Kaynaklar

- Aronson, J.K. 2008. *Meyler's Side Effects of Herbal Medicines.* Elsevier. (ISBN: 9780444532695)
- Aruna, D., Naidu, M. 2007. Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 63(3), 333-338.
- Barrett, M. 2004. *The Handbook of Clinically Tested Herbal Medicines*, Vol. 1, The Haworth Press, NY. (ISBN 0-7890-2723-2).
- Bebbington, A., Kulkarni, R., Roberts, P. 2005. *Ginkgo biloba*: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J. Arthroplasty.* 20(1), 125-126.
- Blonk, M., Colbers, A., Poirters, A., Schouwenberg, B., Burger, D. 2012. Effect of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56(10), 5070-5075.
- Boveris, A.D., Galleano, M., Puntarulo, S. 2007. *In vivo* supplementation with *Ginkgo biloba* protects membranes against lipid peroxidation. *Phytother. Res.* 21(8), 735-740.
- CaiXia, Z. 2012. Application of *Ginkgo biloba* combined nimodipine in transient ischemic attack. *Modern Prev. Med.* 39(6), 1565-1569.
- Chandra, R.H., Veeresham, C. 2011. Herb-—drug interaction of noni juice and *Ginkgo biloba* with phenytoin. *Pharmacognosy J.* 2(18), 33-41.
- Dai, L.-L., Fan, L., Wu, H.-Z. Tan, Z.-R., Chen, Y., Peng, X.-D., Shen, M.-X., Yang, G.-P. Zhou H.-H. 2013. Assessment of a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between simvastatin and *Ginkgo biloba* extracts in healthy subjects. *Xenobiotica,* 43(10), 862-867.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Demirezer, L.Ö., Büyükkaya, A., Uçaktürk, E., Kuruuzum-Uz, A., Guvenalp, Z., Palaska, E. 2014. Adulteration determining of pharmaceutical forms of *Ginkgo biloba* extracts from different international manufacturers, *Rec. Nat. Pro.* 8(4), 394-400.
- Deng, Y., Mo, Y.F., Chen, X.M., Zhang, L.Z., Liao, C.F:, Song, Y., Xu, C. 2016. Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and metabolism of clopidogrel in rats. *Phytother. Res.* 30(11), 1886-1892.
- Dong, B., Yuan, S., Hu, J., Yan, Y. 2018. Effects of *Ginkgo* leaf tablets on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats and

its mechanism. *Pharm. Biol.* 56(1), 333-336.

- Duche, J., Barre, J., Guinot, P., Duchier, J., Cournot, A., Tillement, J. 1989. Effect of *Ginkgo biloba* extract on microsomal enzyme induction. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 9(3), 165-168.
- Ebadi, M. 2006. *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine.* CRC press, Boca Raton. (ISBN: 9780849370502).
- EMA Monographs, 2014, EMA/HMPC/321095/2012 Assessment report on *Ginkgo biloba* L., folium
- EMA Monographs, 2015, EMA/HMPC/321097/2012 European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium
- Engelsen, J., Nielsen, J.D., Hansen, K. 2003. Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Ugeskr. Laeg.*165(18), 1868-1871.
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY. (ISBN: 978-3131294210).
- Fan, L., Mao, X.Q., Tao, G.Y., Wang, G., Jiang, F., Chen, Y., Li, Q., Zhang,W., Lei, H.P., Hu, D.L., Huang, Y.F., Wang, D., Zhou, H.H. 2009a. Effect of *Schisandra chinensis* extract and *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica*, 39, 249-254.
- Fan, L., Tao, G.-Y., Wang, G., Chen, Y., Zhang, W., He, Y.J., Li, Q., Lei, H.P., Jiang, F., Hu, D.L., Huang, Y.F., Zhou, H.H. 2009b. Effects of *Ginkgo biloba* extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Ann. Pharmacother.* 43(5), 944-949.
- Galluzzi, S., Zanetti, O., Binetti, G., Trabucchi, M., Frisoni, G.B. 2000. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *Ginkgo biloba. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 68(5), 679-680.
- Gardner, C.D., Zehnder, J.L., Rigby, A.J., Nicholus, J.R., Farquhar, J.W. 2007. Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 18(8), 787-793.
- Graßmann, J. 2005. Terpenoids as plant antioxidants. *Vitamins & Hormones*, 72, 505-535.
- Greenblatt, D.J., von Moltke, L.L., Luo, Y., Perloff, E.S., Horan, K.A., Bruce, A., Reynolds, R. C., Harmatz, J. S., Avula, B., Khan, I. A., Goldman, P. 2006. *Ginkgo biloba* does not alter clearance of flurbiprofen, a cytochrome P450-2C9 substrate. *J. Clin. Pharmacol.* 46(2), 214-221.
- Gaudineau, C., Beckerman, R., Welbourn, S. Auclair, K. 2004. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 318, 1072-1078.

- Guo, C.-X., Pei, Q., Yin, J.-Y., Peng, X.-D., Zhou, B.-T., Zhao, Y.-C., Wu, L.X., Men, X.G., Wang, G., L., Q., Ouyang, D.S., Liu, Z.-Q., Zhang, W., Zhou, H.-H. 2012. Effects of *Ginkgo biloba* extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. *Xenobiotica*, 42(8), 784-790.
- Gurley, B.J., Gardner S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Cui, Y., Ang, C.Y. 2002. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 72(3), 276-287.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A. Williams, D. K., Gentry, W. B., Cui, Y., Ang, C. Y. 2005. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly. *Drugs & Aging*, 22(6), 525-539.
- Hasanzadeh, E., Mohammadi, M.-R., Ghanizadeh, A. Rezazadeh, S. A., Tabrizi, M., Rezaei, F., Akhondzadeh, S. 2012. A double-blind placebo controlled trial of *Ginkgo biloba* added to risperidone in patients with autistic disorders. *Child Psychiatry Hum Dev.* 43(5), 674-682.
- Hoffman, T. 2001. Ginko, Vioxx and excessive bleeding--possible drug-herb interactions: case report. *Hawaii Med. J.* 60(11), 290.
- Hong JM, Shin DH, Lim YA., Lee, J. S., Joo, I. S. 2013. Ticlopidine with *Ginkgo biloba* extract: a feasible combination for patients with acute cerebral ischemia. *Thromb. Res.* 131(4), e147-e153.
- Izzo, A.A., Ernst, E. 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: A systematic review. Drugs, 61(15), 2163-2175.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21(5), 404-428.
- Jacobs BP, Browner WS. 2000. *Ginkgo biloba*: a living fossil. *Am. J. Med.* 108(4), 341-342.
- Jiang, X., Williams, K.M., Liauw, W.S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C., Day, R.O. McLachlan, A. J. 2005. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59(4), 425-432.
- Kang, J.M., Lin, S. 2018. *Ginkgo biloba* and its potential role in glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 29(2), 116-120.
- Kim, B.-H., Kim, K.-P., Lim, K.S. Ryul, J., Yoon, S. H., Cho, J. Y., Lee, Y.O., Lee, K.H., Jang, I.J., Shin, S.G., Yu, K.S. 2010. Influence of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin. Ther.* 32(2), 380-390.
- Kim, H.S., Kim, G, Yeo, C.W. Oh, M., Ghim, J.-l., Shon, J.-H., Kim, E.-

Y., Kim, D.-H., Shin, J.-G. 2014. The effect of *Ginkgo biloba* extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cilostazol and its active metabolites in healthy Korean subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77(5), 821-830.

- Kim, T.-E., Kim, B.-H., Kim, J. Kim, K.P., Yi, S., Shin, H.S., Lee, Y.O., Lee, K.H., Shin, S.G., Jang, I.J., Yu, K.S. 2009. Comparison of the pharmacokinetics of ticlopidine between administration of a combined fixed-dose tablet formulation of ticlopidine 250 mg/ginkgo extract 80 mg, and concomitant administration of ticlopidine 250-mg and ginkgo extract 80-mg tablets: an open-label, two-treatment, single-dose, randomized-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin. Ther.* 31(10), 2249-2257.
- Kim, Y.S., Pyo, M.K., Park, K.M., Park, P. H., Hahn, B. S., Wu, S. J., Yun-Choi, H. S. 1998. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and *Ginkgo biloba* ext (EGb 761). *Thromb. Res.* 91(1), 33-38.
- Kubota, Y., Kobayashi, K., Tanaka, N., Nakamura, K., Kunitomo, M., Umegaki, K., Shinozuka, K. 2003. Interaction of *Ginkgo biloba* extract (GBE) with hypotensive agent, nicardipine, in rats. *In Vivo.* 17(5), 409-412.
- Kudolo, G.B., Wang, W., Javors, M., Wang, W., Javors, M., Blodgett, J. 2006. The effect of the ingestion of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on the pharmacokinetics of metformin in non-diabetic and type 2 diabetic subjects—a double blind placebo-controlled, crossover study. *Clin. Nutr.* 25(4), 606-616.
- Kupiec, T., Raj, V. 2005. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba. J. Anal. Toxicol.* 29(7), 755-758.
- Lei, H.P., Ji, W., Lin, J., Chen, H., Tan, Z.-R., Hu, D.-L., Liu, L.-J., Zhou, H.-H. 2009a. Effects of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of bupropion in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 68(2), 201-206.
- Lei, H.-P., Wang, G., Wang, L.-S. Ou-yang, D-S., Chen,H., Li, Q., Zhang, W., Tan, Z.-R., Fan, L., He, Y.-J., Zhou, H.-H. 2009b. Lack of effect of *Ginkgo biloba* on voriconazole pharmacokinetics in Chinese volunteers identified as CYP2C19 poor and extensive metabolizers. *Ann. Pharmacother.* 43(4), 726-731.
- Li, Z., Tian, S., Wu, Z. Xu, X., Lei, L., Yanfen, L., Wang, B., Huang, Y.. 2021. Pharmacokinetic herb-disease-drug interactions: Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of pitavastatin, a substrate of Oatp1b2, in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Ethnopharmacol.* 280, Article ID. 114469. doi: 10.1016/j.jep.2021.114469.
- Lin, Y.-Y., Chu, S.-J., Tsai, S.-H. 2007. Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba. Mayo Clinic Proceedin-*

gs, 82(10), 1289-1290. doi: 10.4065/82.10.1289.
- Lu, W.J., Huang, J., Lai, M.L. 2006. The effects of ergoloid mesylates and *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of ticlopidine. *J. Clin. Pharmacol.* 46(6), 628-634.
- Markowitz, J.S., Donovan, J.L., DeVane, C.L., Sipkes, L., Chavin, K. D. 2003. Multiple-dose administration of *Ginkgo biloba* did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J.. Clin. Psychopharmacol.* 23(6), 576-581.
- Matthews, M.K. 1998. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology,* 50(6), 1933-1934. doi: 10.1212/wnl.50.6.1933.
- Mauro, V.F., Mauro, L.S., Kleshinski, J.F., Khuder, S A., Wang, Y., Erhardt, P.W. 2003. Impact of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of digoxin. *Am. J. Ther.* 10(4), 247-251.
- Meisel, C., Johne, A., Roots, I. 2003. Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis*, 167(2), 367. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00015-7.
- Mohammad Nabavi, S., Habtemariam, S., Daglia, M., Braidy, N., Rosa Loizzo, M., Tundis, R., Fazel Nabavi, S. 2015. Neuroprotective effects of ginkgolide B against ischemic stroke: A review of current literature. *Curr. Top. Med. Chem.* 15(21), 2222-2232.
- Mohutsky, M.A., Anderson, G.D., Miller, J.W., Elmer, G.W.2006. *Ginkgo biloba*: evaluation of CYP2C9 drug interactions *in vitro* and *in vivo*. *Am. J. Ther.* 13(1), 24-31.
- Nash, K.M., Shah, Z.A. 2015. Current perspectives on the beneficial role of *Ginkgo biloba* in neurological and cerebrovascular disorders. *Integr. Med. Insights.* 10, 1–9.
- doi: 10.4137/IMI.s25054.
- Ohnishi, N., Kusuhara, M., Yoshioka, M., Kuroda, K., Soga, A., Nishikawa, Koishi, T., Nakagawa, M., Hori, S., Matsumoto, T., Yamashita, M., Ohta, S., Takara, K., Yokoyama, T. (2003). Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 26(9), 1315-1320.
- Ozgoli, G., Selselei, E.A., Mojab, F., Majd, H.A. 2009. A randomized, placebo-controlled trial of *Ginkgo biloba* L. in treatment of premenstrual syndrome. *J. Altern. Complement. Med.* 15(8), 845-851.
- Penzak, S.R., Busse, K.H., Robertson, S.M., Formentini, E., Alfaro, R.M., Davey Jr, R.T. 2008. Limitations of using a single postdose midazolam concentration to predict CYP3A-mediated drug interactions. *J. Clin. Pharmacol.* 48(6), 671-680.
- Ren, Y., Li, H., Liu, X. 2019. Effects of *Ginkgo* leaf tablets on the pharma-

cokinetics of atovastatin in rats. *Pharm. Biol.* 57(1), 403-406.
- Robertson, S.M., Davey, R.T., Voell, J., Formentini, E., Alfaro, R.M., Penzak, S. R. 2008. Effect of *Ginkgo biloba* extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr. Med. Res. Opin.* 24(2), 591-599.
- Rosenblatt, M., Mindel, J. 1997. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *New England J. Med.* 336(15), 1108.
- Shaw, D., Leon, C., Kolev, S., Murray, V. 1997. Traditional remedies and food supplements. *Drug Safety.* 17(5), 342-356.
- Shen, L. 2013. Clinical effect of *Ginkgo biloba* extract combined with Nimodipine on patients with acute cerebral infarction. *Chinese J. Primary Med. Pharmacy*, 12, 840-842.
- Shinozuka, K., Umegaki, K., Kubota, Y., Tanaka, N., Mizuno, H., Yamauchi, J., Nakamura, K., Kunitomo, M. 2002. Feeding of *Ginkgo biloba* extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life Sci.* 70(23), 2783-2792.
- Singh, B., Kaur, P., Singh, R., Ahuja, P.S. 2008. Biology and chemistry of *Ginkgo biloba. Fitoterapia.* 79(6), 401-418.
- Sparreboom, A., Cox, M.C., Acharya, M.R. Figg, W.D. 2004. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J. Clin. Oncol.* 22, 2489-2503.
- Sugiyama, T., Kubota, Y., Shinozuka, K., Yamada, S., Wu, J., Umegaki, K. 2004. *Ginkgo biloba* extract modifies hypoglycemic action of tolbutamide via hepatic cytochrome P450 mediated mechanism in aged rats. *Life Sci.* 75(9), 1113-1122.
- Taki, Y., Hagiwara, E., Hirose, C., Shinozuka, K., Umegaki, K., Yamada, S. 2011. Effects of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in protein-restricted rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 63(9), 1238-1243.
- Taki, Y., Yokotani, K., Yamada, S., Shinozuka, K., Kubota, Y., Watanabe, Y., Umegaki, K. 2012. *Ginkgo biloba* extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice. *Phytomed.* 19(2),177-182.
- Tang, J., Sun, J., Zhang, Y., Li, L., Cui, F., He, Z. 2007. Herb–drug interactions: Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food Chem. Toxicol.* 45(12), 2441-2445.
- Tatlı, İİ., 2011. *Ginkgo biloba,* in: Demirezer, LÖ, Ersöz, T, Saraçoğlu, İ, Şener, B. (Editörler) *FFD Monografları, Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).
- Uchida, S., Yamada, H., Li, X.D. Maruyama, S., Ohmori, Y., Oki, T., Wa-

tanabe, H., Umegaki, K., Ohashi, K., Yamada, S. 2006. Effects of *Ginkgo biloba* extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 46(11), 1290-1298.

- van Beek, T. A. 2002. Chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaves and extracts. *J. Chromatogr. A*, 967(1), 21-55.
- Vardy, J., Dhillon, H.M., Clarke, S.J., Olesen, I., Leslie, F., Warby, A., Beith, J., Sullivan, A., Hamilton, A., Beale, P., Rittau, A., McLachlan, A. J.2013. Investigation of herb-drug interactions with *Ginkgo biloba* in women receiving hormonal treatment for early breast cancer. *SpringerPlus*, 2(1),1-5.
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 1, World Health Organization, Geneva (1999). (ISBN:92-4-154517-8).
- Wiegman, D.-J., Brinkman, K., Franssen, E.J. 2009. Interaction of *Ginkgo biloba* with efavirenz. *Aids*, 23(9),1184-1185.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0853697602).
- Wolf, H.R. 2006. Does *Ginkgo biloba* Special Extract EGb 761® Provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500mg daily? *Drugs in R & D.* 7(3), 163-172.
- Xiao, J., Wang, T., Li, P., Bi, K. 2016. Development of two step liquid–liquid extraction tandem UHPLC–MS/MS method for the simultaneous determination of Ginkgo flavonoids, terpene lactones and nimodipine in rat plasma: Application to the pharmacokinetic study of the combination of *Ginkgo biloba* dispersible tablets and nimodipine tablets. *J. Chromatogr.B.* 1028, 33-41.
- Yang, C., Chao, P., Hou, Y,. Tsai, S.Y., Wen, K.C., Hsiu, S.L. 2006. Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. *Food Chem. Toxicol.* 44(9), 1572-1578.
- Yasui-Furukori, N., Furukori, H., Kaneda, A. Kaneko, S., Tateishi, T. 2004. The effects of *Ginkgo biloba* extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil. *J. Clin. Pharmacol.* 44(5), 538-542.
- Yin, O.Q., Tomlinson, B., Waye, M.M., Chow, A.H., Chow, M.S. 2004. Pharmacogenetics and herb–drug interactions: experience with: *Ginkgo biloba:* and omeprazole. *Pharmacogenetics,* 14(12), 841-850.
- Yoshioka, M., Ohnishi, N., Koishi, T., Obata, Y., Nakagawa, M., Matsumoto, T., Tagagi, K., Takara, K., Ohkuni, T., Yokoyama, T., Kuroda, K. 2004. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.* 27(12), 2006-2009.

- Yoshioka, M., Ohnishi, N., Sone, N. Egami, S., Takara, K., Yokoyama, T., Kuroda, K., 2004. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. III. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 27(12), 2042-2045.
- Zadoyan, G., Rokitta, D., Klement, S., Dienel, A., Hoerr, R., Gramatte, T., Fuhr, U. 2012. Effect of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68(5), 553-560.
- Zhang, X.Y., Zhou, D.F., Su, J.M., Zhang, P.Y. 2001. The effect of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharm.* 21(1), 85-88.
- Zhang Y, Miao L, Lin L., Ren, C.Y., Liu, J.X., Cui, Y.M. 2018. Repeated administration of Sailuotong, a fixed combination of *Panax ginseng*, *Ginkgo biloba*, and *Crocus sativus* extracts for vascular dementia, alters CYP450 activities in rats. *Phytomed.* 38, 125-134.
- Zhao, L.-Z., Huang, M., Chen, J., Rachel Ee, P.L., Chan, E., Duan, W., Guan, Y.-Y., Hong, Y.-H., Chen, X., Zhou, S. 2006. Induction of propranolol metabolism by *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in rats. *Curr. Drug Metab.* 7(6), 577-587.
- Zhou, Y., Zeng, R. 2011. Effects of *Ginkgo biloba* extract on anticoagulation and blood drug level of warfarin in healthy wolunteers. *Zhongyaocai (J. Chinese Med. Mater.),* 36(16), 2290-2293.
- Zhou, X.W.; Ma, Z.; Geng, T., Wang, Z.Z., Ding, G., Yu-an, B., Xiao, W. 2014. Evaluation of *in vitro* inhibition and induction of cytochrome P450 activities by hydrolyzed ginkgolides. *J. Ethnopharmacol.* 158, 132-139.
- Zuo, X.C., Zhang, B.K., Jia, S.J., Liu, S.K., Zhou, L.Y., Li, J., Zhang, J., Dai, L.-L., Chen, B.-M., Yang, G.-P. Yuan, H. 2010. Effects of *Ginkgo biloba* extracts on diazepam metabolism: a pharmacokinetic study in healthy Chinese male subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 66(5), 503-509.

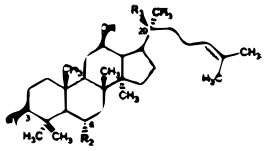
Ginseng (Kore Ginsengi, Amerikan Ginsengi)

Panax ginseng C.A. Meyer; *Panax quinquefolius* L.

KORE GİNSENGİ (Asya ginsengi)

Panax ginseng C.A. Meyer

Ginseng, Araliaceae familyasına kayıtlı bazı *Panax* türlerinin köklerinden hazırlanan bir drogtur. *Panax ginseng* 'Kore ginsengi, Asya ginsengi veya Çin ginsengi' adlarıyla bilinir. Gerçek ginseng drog'u bu bitkinin kökleridir. Bitkisel drog pazarında *Panax ginseng* köklerinin yanı sıra *P. quinquefolius* L. (Amerikan ginsengi), *P. notoginseng* (Burkil) FH. Chen (Notoginseng, Sanqi), *P. japonicus* (Japon ginsengi), *P. vietnamensis* Ha ve Gurshv. (Vietnam ginsengi) ile *P. pseudo-ginseng* Wall. türlerinin kökleri de yine ginseng adıyla drog olarak satılmaktadır. Ayrıca *Eleutherococcus senticosus* Maxim. (Araliaceae) bitkisinin kökleri 'Sibirya ginsengi', *Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae) bitkisinin kökleri 'Hint ginsengi (Ashwaganda)' ve *Hebanthe erientha* (Poir.) Pedersen (*Diğer adı*: *Pfaffia paniculata* (Mart.) Kuntze) (Amaranthaceae) bitkisinin kökleri de 'Brezilya ginsengi' adıyla drog pazarlarında yer almaktadır. Ancak bu son bitkiler farklı cinslere mensup olup, köklerinin kimyasal yapısı da *Panax ginseng* ve diğer *Panax* türlerinin köklerinin kimyasal yapısından çok farklıdır. Bu nedenle söz konusu bitkilerin kökleri tıbbi *Panax* türlerinin köklerinin yerine kullanılamaz (Lam *ve* Ernst, 2006; Ratan *ve ark.*, 2021; Vogler *ve ark.*, 1999; Williamson *ve ark.*, 2009; Zeng *ve ark.*, 2013).

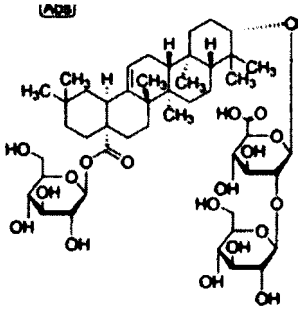


Bileşik	R1	R2	R3	Bileşik	R1	R2	R3
Protopanksodioller				*Protopanksotrioller*			
Rb1	*O*-Glu_{2-1}-Glu	H	*O*-Glu_{6-1}-Glu	**Re**	H	*O*-Glu_{2-1}-Ram	*O*-Glu
Rb2	*O*-Glu_{2-1}-Glu	H	*O*-Glu_{6-1}-Ara_p	**Rf**	H	*O*-Glu_{2-1}-Glu	OH
Rc	*O*-Glu_{2-1}-Glu	H	*O*-Glu_{6-1}-Ara_f	**Rg1**	H	*O*-Glu	*O*-Glu
Rd	*O*-Glu_{2-1}-Glu	H	*O*-Glu	**Rg2**	H	*O*-Glu_{2-1}-Ram	OH
Rh2	*O*-Glu	H	OH	**Rh1**	H	*O*-Glu	OH

Şekil 1. Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) köklerinde bulunan bazı önemli ginsenozitler (Glu: Glukopiranoz, Ara_p: Arabinopiranoz, Ara_f: Arabinofuranoz, Ram: Ramnopiranoz)

Kore ginsengi bitkisi Asya ülkelerinde (Çin, Japonya, Rusya) ve Kore'de yetiştirilmekte, uzun yıllardır tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Drog olarak 6 yıllık bitkinin kökleri kullanılır. Bitkinin kökleri doğal halleriyle kurutulduktan sonra *'beyaz ginseng'* veya buharla muamele edilip kurutulduktan sonra '*kırmızı ginseng*' adıyla kullanılır. Buhar ve yüksek sıcaklık uygulaması sonucu kökteki aktif bileşikleri parçalayan enzimlerin faaliyeti durur, kökler stabilize olur fakat aktivitelerinde bir değişim olmaz. Bu işlem sayesinde ginseng köklerinin raf ömrü de uzar. Asya ülkelerinde daha çok kurutulmuş kökler kullanılmaktadır (Szczuka *ve ark.*, 2019).

Ginsengin ana bileşenleri ginsenozitler (panaksozitler) olarak bilinen saponin glikozitleridir. Dammaran tip triterpenik saponin yapısı gösteren ginsenozitler 20-(*S*)-protopanaksadiol (PPD) ve 20-(*S*)-protopanaksatriol (PPT) türevleri olarak iki ana grupta toplanırlar (Şekil 1). Bu bileşiklerden ginsenozit Rb, Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2, Rg3 ve Rh1 önemli ve etkin ginsenozitler arasında yer alırlar. Köklerdeki toplam ginsenozit miktarı % 0,7-7 arasında değişir. Köklerde glikozitlerin yanı sıra oleanolik asit türevi saponin glikozitlerine de (Ginsenozit Ro) rastlanır (Şekil 2).



Şekil 2. Ginsenozit Ro

Köklerde ayrıca polisakkaritler (panaksanlar), poliasetilenik bileşikler (panaksinol=falkarinol), pirazin türevleri, fenolik bileşikler (flavonoitler, vanilik asit), oleanolik asit, salisilatlar ile seskiterpen bileşiklerince zengin çok az miktarda uçucu yağ da bulunmaktadır (Apaydın *ve* Aydın, 2018; ESCOP Monograhs, 2003; Göknel, 2011; Kiefer *ve* Pantuso, 2003; Kim, 2012; Lü *ve ark.*, 2009; Popovich *ve ark.*, 2012; Ramathan *ve* Penzak, 2017; Ratan *ve ark.*, 2021; Szczuka *ve ark.*, 2019).

Panax adı Yunancadan gelir. *Pan* 'hepsi', *anox* 'tedavi' demektir. Dolayısı ile bitkinin adı 'üm hastalıkları tedavi eder' anlamı taşır. Bu isim bitkiye 19'uncu yüzyılın ilk yarısında, Rus bilim adamı Carl Meyer tarafından verilmiştir (Sengupta *ve ark.*, 2004). Kore ginsengi (*Panax ginseng*) kökleri, yorgunluk, halsizlik, dikkat, konsantrasyon kaybı gibi durumlarda, zihinsel ve fiziksel kapasitenin artırılması ya da stresin etkilerinin azaltılması amacıyla tonik ve adaptojenik olarak kullanılır. Köklerin nörobilişsel (nörokognitif) bozukluklarda, şeker hastalığında (diyabet), uykusuzlukta, yaşlanma ile ilişkili dejeneratif durumlarda, cinsel yetersizlikte (erektil disfonksiyon) ve kanserde kullanıldığı da kayıtlıdır. Terapötik amaçlarla beyaz ve kırmızı ginsengin ufalanmış köklerinden hazırlanan çaylar (dekoksiyon) veya katı, yumuşak ve sıvı ekstreleri taşıyan ilaç şekilleri dahilen alınır. Kullanım süresi olarak 2-3 hafta önerilir (Blumenthal *ve* Busse, 1998; Choi, 2008; Demirezer *ve ark.*, 2022; Ellis *ve* Reddy, 2002; Ernst, 2002a; EMA Monographs, 2012; Ernst, 2002a; ESCOP Monographs, 2003; Göknel, 2011; Gruenwald, 2000; Hu *ve ark.* 2005; Izzo *ve ark.*, 2005; Kiefer *ve* Pantuso, 2003; Lam *ve* Ernst, 2006; Mancuso *ve* Santangelo, 2017; Ratan *ve ark.*, 2021; Scholey *ve ark.*, 2010; Williamson *ve ark.*, 2009). Erektil disfonksiyon için bölünmüş 3 doz halinde daha yüksek günlük dozlarda kök tozu ekstresinin

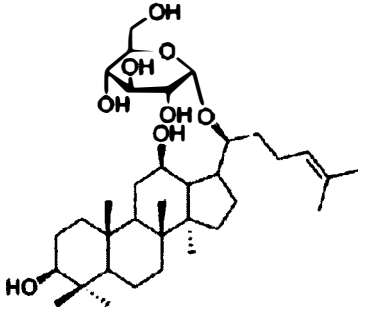
kullanılması gerekir (Choi *ve ark.*, 1995; Hong *ve ark.*, 2002; Nocerino *ve ark.*, 2000; Price *ve* Gazewood, 2003; Sparreboom *ve ark.*, 2004; Yun *ve* Choi, 1998).

Ginsengin farmakolojik etkileri ürün içeriğine, doza ve kullanım süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ginsenozitler hücre zarı veya hücre dışı/hücre içi reseptörler ile etkileşerek transkripsiyonel düzeyde bazı değişikliklere neden olurlar. Ginsengin ve ginsenozitlerin reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini engelleyebildikleri ve nitrik oksit (NO) üretimini uyarabildikleri; antiplatelet etki gösterebildikleri; bağışıklık fonksiyonunu artırabildikleri; merkezi sinir sistemi ve kalp-damar hastalıkları üzerinde gösterdikleri olumlu etkiler ile hipertansiyon, stres, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi farklı nörolojik bozukluklarda, terapötik potansiyele sahip oldukları; bazı kanser türlerinde hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına ve yaşam süresinin uzamasına katkı yaptıkları gösterilmiştir. (Cui *ve ark.*, 2006; Davis *ve* Behm, 2019; ESCOP Monograhs, 2003; Gruenvald *ve ark.*, 2000; Li *ve ark.*, 2009; Lü *ve ark.*, 2009; Ratan *ve ark.*, 2021; Riaz *ve ark.*, 2019; Vogler *ve ark.*, 1999; Xie *ve ark.*, 2011; Yun *ve* Choi, 1998).

Ginseng, kullanan kişiler tarafında oldukça iyi tolere edilen bir droğtur. Klinik araştırmalarda kısa bir süre için ve önerilen dozlarda kullanılan Kore ginsengi'nin ciddi yan etkilere neden olmadığı görülmüştür (Coon *ve* Ernst, 2002, 2003; Coxeter *ve ark.*, 2003). Ancak bazı vakalarda ginseng preparatlarını kullanan kişiler arasında uykusuzluk, burun kanaması, ishal, vajinal kanama, memelerde ağrı (mastalji), libido artışı, manik ataklar ve Stevens-Johnson sendromu gibi yan etkiler ortaya çıkmış; günde 15 gr ve üzeri dozların kullanıldığı durumlarda ise duyarsızlaşma, konvülziyon ve depresyon vakaları görülmüştür (Coon *ve* Ernst, 2002; Gruenwald *ve ark.*, 2000; Lam *ve* Ernst, 2006; Miller, 1998; Paik *ve* Lee, 2015). Bitkisel ürünlerin etiketlerinin çoğu zaman ürün içeriklerini doğru bir şekilde yansıtmadığı ve ürünlerin farklı bitkisel droglar veya farmasötik bileşikler ile yapılan katıştırmalar taşıyabilecekleri ya da üründeki bitkilere bulaşmış ağır metaller bulunabileceği görüşü oldukça yaygındır (Ernst, 2002b; Gurley, 2012; Gurley *ve ark.*, 2002; Posadzki *ve ark.*, 2013; Ramanathan *ve* Penzak, 2017). Ticari olarak piyasada yer alan ginseng ürünleri de ginsenozit içerikleri bakımından büyük farklılıklar göstermekte ve bazılarının da farklı maddelerle katıştırılmış olduğu görülmektedir. Bu değişkenlikler ürünlerin biyolojik aktivitelerinde

farklılıklara yol açabilir ve çeşitli yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle ginseng ürünlerinin çok az kısmının tedavi edici etki gösterebilecek düzeyde gerçek ginseng kökü taşıdığı ve yan etkilerin bu kusurlu ürünlere katılan diğer bitki veya bileşiklerden dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir. (Becker *ve ark.*, 1996; Calderón *ve ark.*, 2014; Chavez *ve ark.*, 2006; Ernst, 2002b, 2003; Fitzloff *ve ark.*, 1998; Harkey *ve ark.*,2001; Kiefer *ve* Pantuso, 2003; Krochmal *ve ark.*, 2004; Ngan *ve ark.*, 1999; Srirama *ve ark.*, 2017; Vieira *ve* Huang, 2012; Yap *ve ark.*, 2007).

Ginseng bileşenlerinin metabolizmaları ve atılımları kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. Ginseng bileşenlerinin ağızdan alım sonrası emilimleri ve sistemde taşınmaları hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Ginsenozitlerin çoğunluğu, taşıdıkları oz (şeker) üniteleri ve yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle, ağız yoluyla alındıktan sonra oldukça zayıf bir şekilde emilirler ve idrarla eser miktarlarda atılırlar (Cui *ve ark.*, 1997; Leung *ve* Wong, 2010; Lü *ve ark.*, 2009; Ulbricht *ve ark.*, 2008; Won *ve ark.*, 2019). Bu nedenle plazmadaki ginsenozit konsantrasyonları da oldukça düşük çıkar. Ginsenozit metabolitlerinin konsantrasyonunu yükseltmek ve ginsenozitlerin oral absorpsiyonları ile etkilerini artırmak amacıyla *Panax ginseng* kökleri buharla muamele edilerek fermente kırmızı ginseng drog'u hazırlanır. Bu işlem sonrasında bazı ginsenozitlerin (Rg2, Rg3, Rh1 ve Rh2) miktarı artarken, bazılarının (Rb1, Rb2, Rd, Rd, Re ve Rg1) miktarı da azalır. Bunun sonucunda kırmızı ginseng droğundaki PPD/PPT oranı ve beyaz ginseng köklerine kıyasla daha yüksek çıkar (Choi *ve ark.*, 2020; Choi *ve* Song, 2019; Lee *ve ark.*, 2015).



Şekil 3. Bileşik K

Ginsenozitler, ağız yoluyla alınmalarını takiben enterohepatik dolaşıma girerler ve bazı ginsenozitler bağırsaklardaki β-glukozidaz enzimi tarafından hidrolize edilerek ana metabolit olan bileşik K'ya (Şekil 3) ve diğer metabolitlerine dönüşürler. Ginsenozit metabolitlerinin ginsenozitlerden daha yüksek düzeyde biyolojik etkilere sahip oldukları ve ginseng'in farmakolojik aktivitesinden daha çok bu metabolitlerin sorumlu oldukları kabul edilmektedir (Choi *ve* Song, 2019; Davis *ve* Behm, 2019; Gurley *ve ark.*, 2012; Hasegawa *ve ark.*, 1996; Lee *ve ark.*, 2009b; Li *ve ark.*, 2009; Liu *ve ark.*, 2004, 2006; Popovich *ve ark.*, 2012; Wang *ve ark.*, 2011; Won *ve ark.*, 2019; Zhang *ve ark.*, 2006).

Kore Ginsenginin İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Panax ginseng köklerinden hazırlanan drog ve farmasötik ürünler bazı ilaçlarla farmakokinetik veya farmakodinamik düzeylerde etkileşebilirler ve bunun sonucunda bazı yan etkiler görülebilir. Ginseng drog'unun veya farmasötik ürünlerinin oral yoldan alımı sonrasında ginsenozitlerin farmakokinetik özellikleri (emilim, dağılım, metabolizasyon ve atılım) ürünün etkinliğini ve güvenliğini doğrudan belirleyen parametrelerdir.

Klinik öncesi (preklinik) *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, bazı ginsenozitlerin ve bunların metabolitlerinin, sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerinin ve P-glikoprotein (P-gp) ile organik anyon taşıma polipeptidi 1B1'nin (OATP1B1) modülasyonunda rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca *P. ginseng* köklerinde bulunan diğer bazı bileşiklerin de CYP izoenzimlerinin modülasyonunun yanı sıra meme kanseri ile ilişkili protein (BCRP) ve çoklu ilaç direnci olan proteinlerin (MRP'ler) modülasyonuna katkıda bulunmalarının mümkün olduğu da değerlendirilmektedir (Choi *ve* Song, 2019; Ramanathan *ve* Penzak, 2017).

Ginseng-ilaç etkileşimleri konusunda oldukça sınırlı sayıda klinik çalışma veya vaka raporu bulunmaktadır. Bu bulguların çoğunda da etkileşim mekanizması açıklanamamıştır.

Ginsenozitler sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri tarafından (ağırlıklı olarak CYP3A4 izoenzimi tarafından) metabolize edilirler (Choi *ve* Song, 2019; Hao *ve ark.*, 2010; Ling *ve ark.*, 2005; Tawab *ve ark.*, 2003; Yang *ve ark.*, 2005) ve bu izoenzimler üzerinde zayıf inhibe edici etki veya zayıf indükleyici etki gibi değişik etkiler gösterirler. Bu etkileşmelerin bazıları klinik açıdan çok önemli bulunmamıştır (Chang *ve ark.*, 2002; Choi *ve* Song, 2019; Gurley *ve ark.*, 2002,

2005; Henderson *ve ark.*, 1999; Kim *ve ark.*, 2016a,b, 2018; Seong *ve ark.*, 2018; Sparreboom *ve ark.*, 2004; Williamson *ve ark.*, 2009; Yang *ve ark.*, 2005; Yuan *ve ark.*, 2004). Buna karşılık bazı çalışmalarda ise ginseng-ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan anlamlı olduğu belirtilmiştir (Izzo, 2012; Mateo-Carrasco *ve ark.*, 2012; Rodda *ve ark.*, 2010). Ancak genel olarak *Panax ginseng* içeren farmasötik ürünlerin ilaç etkileşim potansiyellerinin düşük olduğu ve CYP izoenzimlerini klinik açıdan çok anlamlı düzeylerde etkilemedikleri kabul edilmektedir (Choi *ve* Song, 2019; Fasinu *ve ark.*, 2012; Gurley *ve ark.*, 2005; Henderson *ve ark.*, 1999; Hu *ve ark.*, 2005; Izzo, 2012; Kim *ve ark.*, 2016a,b; Liu ve ark, 2004, 2006; Malati *ve ark.*, 2012; Ramanathan *ve* Penzak, 2017; Seong *ve ark.*, 2018; Shi *ve* Klotz, 2012; Singh *ve* Zhao, 2017; Vieira *ve* Huang, 2012; Wanwimolruk *ve ark.*, 2014; Williamson *ve ark.*, 2009).

Bazı ginsenozit bileşiklerinin ilaç transfer proteinlerinin de (P-gp, BCRP, OATP1B1, OARP1B2 ve OATP1B3) substratları olabilecekleri ve bu yolla metabolize olan ilaçlar ile etkileşebilecekleri düşünülmüştür. Bu konuda yapılan bazı *in vitro* çalışmalarda ginsenozitlerin taşıyıcı proteinler üzerinde orta veya düşük düzeyde etki gösterdikleri görülmüştür (Kim *ve ark.*, 2016a,b, 2018; Molnar *ve ark.*, 2000; Ramanathan *ve* Penzak, 2017; Seong *ve ark.*, 2018). Ancak bu değerlendirmelerin klinik açıdan anlamlı olup olmadığı konusunda kesin bir bulgu yoktur (Choi *ve* Song, 2019; Kim *ve ark.*, 2016; Ramathan *ve* Penzak, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009).

Kore Ginsengi ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kore ginsengi (*Panax ginseng* C.A. Meyer) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			

Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, flurbiprofen, naproksen vb.)	Tromboksan A_2 oluşumunun engellenmesi sonucu platelet agregasyonunun inhibisyonu (*In vitro* çalışma)	Kanama riskinde artış, pıhtılaşma süresinde uzama görülebilir	Abebe, 2002
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Morfin	Belirtilmemiş	İlacın ağrı kesici etkisinde azalma	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Feksofenadin	İlacın kandaki düzeyi değişmez veya çok az yükselir (P-gp üzerinde düşük bir inhibisyon) (Sağlıklı gönüllülerde kırmızı ginseng ile yapılan çalışma)	-	Kim *ve ark.*, 2016
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Ramanathan *ve* Penzak, 2017
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			

Ofloksazin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Formülünde ginsengin de bulunduğu bitkisel bir karışım ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	Muhtemel aditif etkileşim (Vaka raporu)	Mani-benzeri tablo (Hasta aynı anda lityum da kullanmış)	Gonzáles *ve ark.*, 1995
Fenelzin	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Mani benzeri tablo, baş ağrısı, titreme, uykusuzluk (Hasta aynı anda formülünde ginseng bulunan bitkisel bir ürün kullanmış)	Shader *ve* Greenblatt, 1988
	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Mani benzeri tablo, baş ağrısı, titreme, uykusuzluk (Hasta aynı anda lorazepam, triazolam ve arı poleni de kullanmış)	Jones *ve* Runikis, 1987
	Belirtilmemiş	Mani benzeri tablo, baş ağrısı, titreme	Dasgupta, 2003; Seenivasagam *ve ark.*, 2011

İzokarboksazid	Belirtilmemiş	Mani benzeri tablo, baş ağrısı, titreme, uykusuzluk	Apaydın *ve* Aydın, 2018; Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Tranilsipromin	Belirtilmemiş	Mani benzeri tablo, baş ağrısı, titreme, uykusuzluk	Apaydın *ve* Aydın, 2018; Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/ Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Zayıf bir CYP2A1 inhibisyonu) (Sağlıklı yaşlı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2005
	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde kırmızı ginseng ile yapılan çalışmalar)	-	Kim *ve ark*, 2016a, 2016b
	Belirtilmemiş	Kafeinin yan etkileri görülebilir (sinirlilik, terleme, uykusuzluk, düzensiz kalp atımları)	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Bumetanid	Belirtilmemiş	Diüretik etkide azalma	Apaydın *ve* Aydın, 2018
Etakrinik asit	Belirtilmemiş	Diüretik etkide azalma	Apaydın *ve* Aydın, 2018; Thomas *ve ark.*, 2012

Furosemid	Belirtilmemiş	Diüretik etkide azalma	Apaydın *ve* Aydın, 2018; Charrois ve ark., 2006; Thomas *ve ark.*, 2012
	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Diüretik etkiye direnç, ödem ve hipertansiyon (Hastaya furosemid yanında siklosporin de uygulanmış) (Kullanılan ginseng preparatı germanium içermekte)	Becker *ve ark.*, 1996; Charrois ve ark., 2006
Torsemid	Belirtilmemiş	Diüretik etkide azalma (Hastalar ödem belirtileri, aşırı sıvı yüklenmesi veya kalp yetmezliği belirtileri açısından izlenmelidir)	Apaydın *ve* Aydın, 2018; Thomas *ve ark.*, 2012
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde değişme	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Diltiazem	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde değişme	Seenivasagam *ve ark.*, 2011

Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Yan etkilerde artış görülebilir	Sparreboom *ve ark.*, 2004
	Belirtilmemiş	İlaç etkisinde değişme	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar (Anjiyotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde kırmızı ginseng ile yapılan çalışmalar)	-	Kim *ve ark*, 2016a, 2016b
Valsartan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sıçanlarda yapılan çalışma)	-	Jeon *ve ark.*, 2020
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi artabilir	Dijital zehirlenmesi belirtileri görülebilir(*)	Apaydın *ve* Aydın, 2018
	Belirtilmemiş (Farelerde yapılan *in vivo* ve digoksin kullanan hastaların kanı ile yapılan *in vitro* çalışmalar)	Digoksin için uygulanan laboratuvar testlerinin yanlış sonuç vermesine neden olabilir	Dasgupta *ve ark.*, 2003

Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
EGFR-TK inhibitörleri	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	Hastalar dikkatle izlenmelidir Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ve endometriyum kanseri olan hastalarda tümör büyümesi olasılığı	Sparreboom *ve ark.*, 2004
Epipodofilotoksin	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	Hastalar dikkatle izlenmelidir Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ve endometriyum kanseri olan hastalarda tümör büyümesi olasılığı)	Sparreboom *ve ark.*, 2004
Gefitinib	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Vaka raporu)	Tedavide başarısızlık, hastalık hızında artış (Hasta aynı anda değişik mantarlar ve selenyum içeren bitkisel bir ürün de kullanmış)	Hwang *ve ark.*, 2008
İmatinib	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Vaka raporu)	Karaciğer toksisitesi	Bilgi *ve ark.*, 2010

Kamptotesinler	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	Hastalar dikkatle izlenmelidir Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ve endometriyum kanseri olan hastalarda tümör büyümesi olasılığı	Sparreboom *ve ark.*, 2004
Siklofosfamid	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	Hastalar dikkatle izlenmelidir Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ve endometriyum kanseri olan hastalarda tümör büyümesi olasılığı	Sparreboom *ve ark.*, 2004
Taksan türevleri	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	Hastalar dikkatle izlenmelidir Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ve endometriyum kanseri olan hastalarda tümör büyümesi olasılığı	Sparreboom *ve ark.*, 2004
Vinca alkaloitleri	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu)	Hastalar dikkatle izlenmelidir Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ve endometriyum kanseri olan hastalarda tümör büyümesi olasılığı	Sparreboom *ve ark.*, 2004
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			

Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2002
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Omeprazol	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Kim *ve ark*, 2016a, b
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Kim *ve ark*, 2016a, b
Dekstrorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Kim *ve ark*, 2016a, b
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antikoagulan/Antiplatelet İlaçlar)			
Aspirin	Tromboksan A_2 oluşumunun engellenmesi sonucu platelet agregasyonunun inhibisyonu	Kanama riskinde artış, pıhtılaşma süresinde uzama görülebilir	Abebe, 2002; Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			

Varfarin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (İlacın oral klirensi %14 azalmış, ancak bu düzey klinik açıdan önemli bulunmamıştır) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Jiang *ve ark.*, 2004, 2006
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (İskemik inme[4] yaşamış hastalarda yapılan çalışma)	PT[5] ve INR[6] değerlerindeki artışlar istatiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.	Lee *ve ark.*, 2008a,
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Kalp kapağı değişikliği yapılmış hastalardaki çalışma)	PT[5] ve INR[6] değerlerindeki artışlar istatiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.	Lee *ve ark.*, 2009a
	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	INR[6] değerinde düşüş ve antikoagülan etkide azalma (Hasta aynı anda diltiazem hidroklorür, nitrogliserin ve salisilat kullanmış)	Janetsky *ve* Morreale, 1997

	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	INR[6] değerinde düşüş ve antikoagülan etkide azalma, tehlikeli düzeyde tromboemboli (Mekanik kapak değişimi yapılmış diyabetli hastada yaşanan durum)	Rosado, 2003
	Belirtilmemiş	INR değerinde düşüş, ilacın kan inceltici (kan sulandırıcı) etkisi azalabilir	Milić *ve ark.*, 2014; Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Lityum	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Mani benzeri tablo	Gonzáles *ve ark.*, 1995
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Karbamazepin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Formülünde ginsengin de bulunduğu bir bitkisel karışım ile alınan sonuç) (Farelerde yapılan çalışma)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Lamotrijin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (UGT2B7 inhibisyonu) (Vaka raporu)	DRESS[7] sendromu (Hasta aynı anda geyik boynuzu tozu da kullanmış)	Myers *ve ark.* 2015
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			

Lopinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Calderón *ve ark.*, 2014
Raltegravir	İlacın kandaki düzeyi artar (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu) (Vaka raporu)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık ve karaciğer hasarı	Mateo-Carrasco *ve ark.*, 2012
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Calderón *ve ark.*, 2014
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Şeker ilaçları (İlaç adı verilmemiş)	Aditif etkileşim görülebilir	Kan şekeri düzeyinde düşüş görülebilir	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Akarboz	Aditif etkileşim görülebilir (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kan şekeri düzeyinde düşüş görülebilir (Ancak kan şekeri uygun bir şekilde kontrol edilen hastalarda klinik açıdan bir sorun olmayacağı düşünülmektedir)	Vuksan *ve ark.*, 2006; Williamson *ve ark.*, 2009

Metformin	Aditif etkileşim görülebilir (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma) ~~(Teorik öngörü)~~	Kan şekeri düzeyinde düşüş görülebilir (Ancak kan şekeri uygun bir şekilde kontrol edilen hastalarda klinik açıdan bir sorun olmayacağı düşünülmektedir)	Vuksan *ve ark.*, 2006; Williamson *ve ark.*, 2009
Rosiglitazon	Aditif etkileşim görülebilir (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kan şekeri düzeyinde düşüş görülebilir (Ancak kan şekeri uygun bir şekilde kontrol edilen hastalarda klinik açıdan bir sorun olmayacağı düşünülmektedir)	Vuksan *ve ark.*, 2006; Williamson *ve ark.*, 2009
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim görülebilir	Kan şekeri düzeyinde düşüş görülebilir	Apaydın *ve* Aydın, 2018
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Hekzobarbital	İlacın kandaki düzeyinde muhtemel azalma (CYP2C9 indüksiyonu)	Belirtilmemiş	Rodda *ve ark.*, 2010
Midazolam (oral)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2002

	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı yaşlı gönüllülerde yapılan çalışma)		Gurley *ve ark.*, 2005
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Zayıf bir CYP3A4 inhibisyonu ilacın farmakokinetiğini etkilememiştir) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Kim *ve ark*, 2016a, b
	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Hastalar yakından izlenmelidir. Doz ayarlaması gerekebilir)	Malati *ve ark.*, 2012
Uyarıcı İlaçlar			
Amfetamin	Belirtilmemiş	Yatıştırıcı etkide ve yan etkilerde artış görülebilir	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Dekstroamfetamin	Belirtilmemiş	Yatıştırıcı etkide ve yan etkilerde artış görülebilir	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Metilfenidat	Belirtilmemiş	Yatıştırıcı etkide ve yan etkilerde artış görülebilir	Seenivasagam *ve ark.*, 2011
Diğer			

Alkol	Alkolün klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP2E1 enziminin ve alkol oksitleyici sistemlerin indüksiyonu ve ginsenozitlerin gastrik boşaltımında gecikme) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Hu *ve ark.*, 2005; Lee *ve ark.*, 1987

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve Kore ginseng ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *İskemik inme: Bir arterin tıkanması nedeniyle beyne yetersiz kan ve oksijen geçmesinden kaynaklanan beyin dokusunun bir bölgesinin ölümü (serebral enfarktüs)*

[5] *PT: Protrombin zamanı*

[6] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

[7] *DRESS Sendromu (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): Ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumu ile karakterize gecikmiş tip ilaç hipersensitivite reaksiyonu*

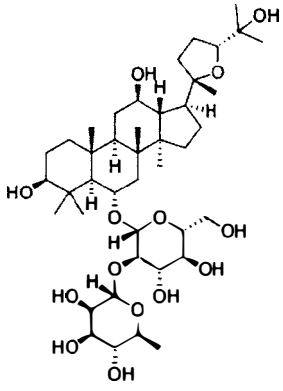
[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların kullanma talimatı bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

AMERİKAN GİNSENGİ (Kuzey Amerika ginsengi)

Panax quinquefolius L.

Panax quinquefolius L. Amerikan ginsengi veya Kuzey Amerika ginsengi adıyla tanınan bir Kuzey Amerika bitkisidir. ABD (Georgia, Louisiana, Arkansas, Oklahoma, Virginia ve Wisconsin) ve Kanada (Ontario, Manitoba ve Quebec) asıl yetiştiği yerlerdir. Başta Çin olmak üzere

pek çok ülkede tıbbi amaçlarla kullanılmak üzere kültürü yapılır. Tıbbi amaçlarla 4-6 yıllık bitkilerin kökleri kullanılır.



Şekil 4. Ginsenozit F11 (24-(*R*)-psödoginsenozit)

Bitkinin kökleri doğal halleriyle kurutulduktan sonra (*beyaz ginseng*) veya buharla muamele edilip kurutulduktan sonra (*kırmızı ginseng*) kullanılır. Amerikan ginsengi'nin her iki formu da benzer kimyasal bileşimlere ve farmakolojik özelliklere sahiptir Buhar ve yüksek sıcaklık uygulaması, kökteki aktif bileşikleri parçalayan enzimlerin faaliyetini durdurarak bazı ginsenozitlerin miktarının artmasını sağlar ve kökün aktivitesini değiştirmeksizin ginseng'i stabilize eder. Bu işlem aynı zamanda ginseng köklerinin raf ömrünü de uzatır. Bu nedenle Asya tıbbında daha çok kurutulmuş kökler tercih edilir (Szczuka *ve ark.*, 2019).

Ameriken ginsengi köklerinde de ana bileşenler olarak yine ginsenozitler bulunur. Triterpenik dammaran yapısı gösteren bu bileşikler, 20-(*S*)-protopanaksadiol ve 20-(*S*)-protopanaksatriol türevleri olarak iki ana grupta toplanırlar (Şekil 1). Rb1, Rb3, Rd, Re ve Rg1 köklerdeki ana ginsenozit bileşikleridir. Köklerde ginsenozitlerin yanı sıra oleanan tip (Ginsenozit Ro; Şekil 2) ve okotillol tip (Ginsenozit F11; Şekil 4) saponin glikozitleri de yer alır. Bitkinin köklerinden ayrıca polisakkaritler, poliasetilenik bileşikler ile fenolik bileşikler (flavonoitler) de izole edilmiştir (Chen *ve ark.*, 2008; Kim, 2012; Lü *ve ark.*, 2009; Mancuso *ve* Santangelo, 2017; Qi *ve ark.*, 2011; Qu *ve ark.*, 2009; Ramathan *ve* Penzak, 2017; Ratan *ve ark.*, 2021; Szczuka *ve ark.*, 2019; Wang *ve ark.*, 2015).

Ameriken ginsengi (*Panax quinquefolius*) köklerinde yer alan ginsenozitler genel olarak Kore ginsengi (*Panax ginseng*) ile benzer yapıdadır.

Ancak ginsenozit F11 (24-(*R*)-psödoginsenozit) bileşiği, sadece Amerikan ginsengi'nin köklerinde bulunur. Bu nedenle bu bileşik Amerikan ginsengi ve Kore ginsengi ürünlerinin birbirlerinden ayırımında işaretleyici bileşik (markör bileşik) olarak kullanılır. Bu tip ayırımlar için kullanılan bir başka parametre de Rg1/Rb1 oranıdır. Rg1/Rb1 <0,4 olması ürünün *Panax quinquefolius* köklerinden hazırlandığını işaret eder (Kim, 2012; Qu *ve ark.*, 2009).

Amerikan ginsengi bitkisinin kökleri de yorgunluk, halsizlik, dikkat ve konsantrasyon kaybı gibi durumlarda veya zihinsel ve fiziksel kapasitenin artırılması ve stresin etkilerinin azaltılması amacıyla tonik ve adaptojenik olarak kullanılır. Ayrıca nefes darlığı ve kanlı balgamlı öksürük, disfori, yorgunluk ve susuzluk tedavisinde de kullanılmaktadır. Amerikan ginsengi kök ekstrelerinin kan şekerini düşürebildikleri; bağışıklık sistemini destekledikleri; üst solunum yolu enfeksiyonları (soğuk algınlığı, grip) ile merkezi sinir sistemi, kalp-damar sistemi, mide-bağırsak sistemi üzerinde etkili oldukları; kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) ve menopoz semptomlarının azaltılmasında yararlı olabilecekleri; azalan nörokognitif fonksiyonları geliştirebilecekleri; antiobezite ve antikanser etki gösterebildikleri; anksiyete ve Alzheimer hastalığı tedavisinde etkili oldukları da çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışamalarda gösterilmiştir (Barton *ve ark.*, 2010; Chavez *ve ark.*, 2006; Chen *ve ark.*, 2008; Kim, 2012; Health Canada Monographs; King *ve ark.*, 2006, 2007; Lau *ve ark.*, 2009; Mancuso *ve* Santangelo, 2017; Popovich *ve ark.*, 2012; Qi *ve ark.*, 2011; Scholey *ve ark.*, 2010; Seida *ve ark.*, 2011; Szczuka *ve ark.*, 2019; Vuksan *ve ark.*, 2000; Wang *ve ark.*, 2015).

Terapötik amaçlarla beyaz ve kırmızı Amerikan ginsengi köklerinden hazırlanan tozlar, peletler, çaylar (dekoksiyon) veya katı, yumuşak ve sıvı ekstreleri taşıyan ilaç şekilleri kullanılır. Köklerin tonik ve adaptojenik etkisinden yararlanmak ve diyabetik hastalarda kan şekerini düzenlenmek amacıyla kurutulmuş kök tozu veya buna eşdeğer olarak hazırlanmış preparatlarından yararlanılır (drugs.com; Health Canada Monographs, 2018; medLinePlus; rxList).

Önerilen dozlarda kullanılan Amerikan ginsengi preparatlarının ciddi yan etkileri yoktur (Coxeter *ve ark.*, 2003). Ancak piyasada yer alan bazı bitkisel ürünlerde olduğu gibi *Panax quinquefolius* ürünlerinin de etken madde (ginsenozit) içerikleri farklılıklar gösterebilmekte; bu durum ürünlerin aktivitelerinde ve yan etkilerinde farklılıklara yol açmak-

tadır (Chavez *ve ark.*, 2006; Harkey *ve ark.*,2001; Krochmal *ve ark.*, 2004; Sievenpiper *ve ark.*, 2003; Srirama *ve ark.*, 2017).

Amerikan Ginsenginin İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Amerikan ginsengi köklerinin ve taşıdığı bileşenlerin metabolizmaları ile atılımları kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. Amerikan ginsengi'nin taşıdığı ginsenozitler de ağız yoluyla alındıktan sonra zayıf bir şekilde emilirler. Bu nedenle plazma konsantrasyonları düşüktür. Hidroliz olarak bileşik K (Şekil 3) ve diğer metabolitlerine dönüşürler (Choi *ve* Song, 2019; Cui *ve ark.*, 1997; Gurley *ve ark.*, 2012; Hasegawa *ve ark.*, 1996; Lee *ve ark.*, 2009b; Li *ve ark.*, 2009; Popovich *ve ark.*, 2012; Ulbricht *ve ark.*, 2008; Wang *ve ark.*, 2011, 2015).

Amerikan ginsengi, Kore ginsengi ile benzer yapıda bileşikler taşımasına rağmen, yine de farklı bir ginsenozit profiline sahiptir. Bu nedenle Kore ginsengi hakkında varılan değerlendirme ve ilaç etkileşimlerinin Amerikan ginsengi için aynen geçerli olacağı düşünülmemelidir. Amerikan ginsengi köklerinin ilaçlarla etkileşimi konusunda yapılmış klinik çalışma sayısı oldukça azdır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar Amerikan ginsengi ile ilaçların etkileşim potansiyellerinin oldukça düşük olduğuna işaret etmektedir.

Amerikan ginsengi'nin taşıdığı ginsenozitler ve bunların metabolitleri sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerinin modülasyonunda rol oynarlar. Dolayısı ile *Panax quinquefolius* köklerinin veya bu köklerden hazırlanan farmasötik ürünlerin de bu yolaklar üzerinden metabolizasyona uğrayan bazı ilaçlar ile etkileşebilecekleri düşünülmüştür. Ancak kinik çalışmalar *P. quinquefolius* köklerinden hazırlanan farmasötik ürünlerin ilaç etkileşim potansiyellerinin düşük olduğunu ve CYP izoenzimlerini klinik açıdan çok anlamlı düzeylerde etkilemediklerini göstermektedir (Izzo, 2012; Kim *ve ark.*, 2016; Liu *ve ark*, 2004, 2006; Shi *ve* Klotz, 2012; Singh *ve* Zhao, 2017; Wanwimolruk *ve ark.*, 2014; Williamson *ve ark*, 2009; Yang *ve ark.*, 2005).

Amerikan ginsengi (Panax quinquefolius) ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
İndinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Andrade *ve ark.*, 2008
Sistemik Antiviral İlaçlar (Revers Transkriptaz İnhibitörleri)			
Zidovudin (Azidotimidin)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Lee *ve ark.*, 2008b
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Karaciğer enzimlerinin indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	INR[3] değerinde düşüş ve antikoagülan etkide azalma (Etki 2 haftalık kullanımdan sonra görülmüştür)	Izzo, 2012; Yuan *ve ark.*, 2004

	İlacın kandaki düzeyi azalır (AUC[4] ve C_{maks}[5] azalır) (Sağlığına kavuşmuş kalp hastalarında yapılan çalışma)	INR[3] değerinde düşüş ve antikoagülan etkide azalma	Caostache *ve ark.*, 2019

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve Amerikan ginsengi ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar için '-' işareti kullanılmıştır.*

[3] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

[4] *AUC: İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan*

[5] C_{maks}*: İlacın plazma, beyin omurilik sıvısında veya hedef organda ulaştığı en yüksek konsantrasyon*

SONUÇ

Kore ginsengi (*Panax ginseng*) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*) kökleri, yorgunluk halsizlik, dikkat ve konsantrasyon kaybı gibi durumlarda veya zihinsel ve fiziksel kapasitenin artırılması ve stresin etkilerinin azaltılması amacıyla tonik ve adaptojenik olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Köklerin nörobilişsel (nörokognitif) bozukluklar, şeker hastalığı, uykusuzluk, yaşlanma ile ortaya çıkan dejeneratif durumlarda ve cinsel yetersizlikte (erektil disfonksiyon kullanıldığı da kayıtlıdır.

Ginseng ürünleri ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda yapılan bazı araştırmalarda Kore ve Amerikan ginsengi köklerinden hazırlanan farmasötik formların ilaçlarla etkileştiği konusunda bazı değerlendirmelere rastlanmaktadır. Ancak, ginseng-ilaç etkileşimlerine ilişkin vaka raporları ve bu konuda yapılan yayınlar çoğunlukla tartışmalı ve kafa karıştırıcı olmuştur. Kore ve Amerikan ginsengi içeren ürünler ile ilaçlar arasında nadiren ve çok yüksek düzeyde olmayan etkileşimler görülmektedir. *In vitro* ve *in vivo* hayvan deneyleri ginsenozitlerin bazılarının CYP2E1, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 ve CYP2C9 izoenzimleri üzerinde zayıf inhibisyon etki yaptıklarını; bazılarının da CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerinde indükleyici etki gösterdiklerini ortaya koymuştur. Diğer taraftan bazı çalışmalarda da ginsenozitlerin ilaç transfer proteinleri (P-gp,

BCRP, OATP1B1, OARP1B2 ve OATP1B3) ile etkileşimleri olabileceği görülmüştür. Ancak ginseng ürünlerinin ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan enzimler veya taşıyıcı sistemler üzerindeki etkileri konusunda yapılan araştırmalar sınırlı sayıdadır. Ayrıca bu konuda yapılan bazı yayınlarda önceki bulgularla çelişen sonuçlar da ortaya konabilmektedir. Her ne kadar bazı *in vitro* hücre çalışmaları ve *in vivo* hayvan deneyleri potansiyel ginseng-ilaç etkileşimleri konusunda bazı ipuçları vermiş olsa da bu sonuçların klinik çalışmalarda gerçek anlamda bitki-ilaç etkileşimini yansıtmaktan uzak kaldığı görülmektedir. Bu konudaki önemli bir sorun da *in vitro* CYP inhibisyonu veya indüksiyonu oluşturmak için gereken konsantrasyonların genellikle aşırı yüksek olması ve tavsiye edilen bitkisel ürün dozları ile benzer sonuçların *in vivo* çalışmalarda elde edilmesinin pek mümkün olmamasıdır (An *ve* Morris, 2010).

Ginseng-ilaç etkileşimlerine ilişkin bireysel vaka raporları da oldukça sınırlıdır. Vakalardaki bulgular, kullanılan ginseng ürününün kaynağı, kalitesi ve dozu ile ürün formülasyonlarındaki farklılıklar gibi nedenlerle klinik ortamlarda doğrulanamamıştır.

Ginseng'in çok kuvvetli bir ilaç etkileşimi sergilemediği yönündeki bulguların ginsenozitlerin düşük absorpsiyonuna ve düşük plazma konsantrasyonuna bağlanabileceği düşünülmektedir. Ginsenozitler, dolaşıma girmeden önce bağırsaklardaki bakteriler tarafından hidroliz edildikleri (deglikolizasyon) için bireylerin bağırsak bakterilerinin bileşimlerinde görülen farklılıklar ve ginsenozitlerin farklı deglikozilasyon dereceleri de ginseng-ilaç etkileşimleri ile ilgili klinik öncesi ve klinik çalışmalarda gözlenen tutarsızlıklara neden olan bir başka faktör olarak değerlendirilmektedir.

Ginseng-ilaç etkileşmeleri konusunda ginsenozitlerin ve metabolitlerinin CYP-450 izoenzimleri veya P-gp üzerindeki etkilerinin klinik bulgularla tam olarak ortaya konamaması ve mekanizmaların tam açıklanamaması sonucunda, köklerde bulunan ginsenozitler dışındaki başka maddelerin de bu etkileşimlerde yer alarak CYP izoenzimlerinin modülasyonuna ve organik anyon taşıyıcılarının (OAT) düzeylerinin değişmesine neden olabilecekleri ya da meme kanseri ile ilişkili protein (BCRP) veya çoklu ilaç direnci olan protein (MRP) gibi diğer metabolik enzim sistemlerini etkileyerek ginseng-ilaç etkileşmeleri konusunda rol oynayabilecekleri de ifade edilmektedir (An *ve* Morris, 2010; Shi *ve* Klotz, 2012). Ancak bu öngörüler de henüz klinik açıdan tam olarak kanıtlanamamıştır.

Genel bir değerlendirme yapıldığında; ginseng ile ilaçlar arasında görülen etkileşimlerin çoğunun farmakolojik verilerden veya yan etki gözlenen vaka raporlarından hareketle ve teorik olarak derlenmiş olduğu görülmektedir. Klinik çalışmalarda Kore ginsengi (*Panax ginseng*) dışında bir bitkiden (*P. quinquefolius, P. notoginseng, Eleutherococcus senticosus* vd.) hazırlanan bir ürünün kullanılması, ürünler arasındaki içerik farklılıkları, kullanılan ürünün kalite, etkinlik ve güvenilirlik verilerinin klinisyeler tarafından çalışma öncesinde değerlendirilmemesi, klinikteki farklı uygulama yolları, uygulamaların dozu ve süresi gibi önemli konular da alınan sonucu ve konu hakkındaki değerlendirmeleri oldukça sınırlı bir düzeyde tutmakta, gerçek bir bitki-ilaç etkileşiminin oluşup oluşmadığını belirlemeyi zorlaştırmakta ve sonuçların güvenilirliğinin tartışılmasına neden olmaktadır.

Bitki ilaç-etkileşimleri konusunda hasta ile ilgili faktörler de (yaş, vücut yapısı, genetik yapı, yaşam tarzı, metabolizma ve böbrek fonksiyonları, aynı anda farklı hastalıklarının da olması, çoklu ilaç kullanımı) çok önemli rol oynar. Yaşlı insanlar ve Alzheimer hastalığı, demans, depresyon, anksiyete, diyabet, kanser gibi ciddi ve kronik rahatsızlıkları nedeniyle çoklu ilaç tedavisi gören kişiler ginseng-ilaç etkileşimleri konusunda en hassas grup olarak görünmektedir. Ginseng'in bazı ilaçlar ile etkileşebileceği iddiaları gözardı edilmeksizin, hekimlerin ve diğer sağlık uzmanlarının bu konuda duyarlı olmaları ve özellikle dar terapötik indekse sahip olan ilaçları ya da CYP izoenzimlerinin veya P-gp'nin substratı olan ilaçları kullanan hastalar için yakın izleme yapmaları son derece önemlidir.

Kaynaklar

- Abebe, W. 2002. Herbal medication: Potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* 27, 391-401.
- An, G., Morris, M.E. 2010. Herbal supplement-based interactions, in: Pang, K.S., Rodrigues, A.D., Peter, R.M. (Eds.) *Enzyme-and Transporter-Based Drug-Drug Interactions. Progress and Future Challenges*, Springer, New York. (ISBN: 978-1441908391).
- Anderson, G.D., Rosito, G., Mohustsy, M.A., Elmer, G.W. 2003. Drug interaction potential of soy extract and *Panax ginseng. J. Clin. Pharmacol.* 43, 643-648.
- Andrade, A.S.A., Hendrix, C., Parsons, T.L., Caballero, B., Yuan, C.-S.,

Flexner, C.W., Dobs, A.S., Brown, T.T. 2008. Pharmacokinetic and metabolic effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) in healthy volunteers receiving the HIV protease inhibitor indinavir. *BMC Complement. Altern. Med.* 19(8), 50-59.

- Apaydın, I.N., Aydın, S. 2018. *Panax ginseng* C.A. Meyer'in etkinliği ve güvenilirliği üzerine derleme. *Hacettepe Univ. J. Fac. Pharm.* 38(1), 11-23.
- Barton, D.L., Soori, G.S., Bauer, B.A., Sloan, J.A., Johnson, P.A., Figueras, C., Duane, S., Mattar, B., Liu, H., Atherton, P.J., Christensen, B., Loprinzi, C.L. 2010. Pilot study of *Panax quinquefolius* (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer* 18, 179-187.
- Becker, B.N., Greene, J., Evanson., J., Chidsey, G., Stone, W.J. 1996. Ginseng-induced diuretic resistance. *JAMA*, 276(8), 606-607.
- Bilgi, N., Bell, K., Ananthakrishnan, A.N., Atallah, E. 2010. Imatinib and *Panax ginseng*: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann. Pharmacother.* 44(5), 926-928.
- Blumenthal, M., Busse., W.R. 1998. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin TX. (ISBN: 978-0965555500).
- Calderón, M.M., Chairez, C.L., Gordon, L.A., Alfaro, R.M., Kovacs, J.A., Penzak, S.R. 2014. Influence of *Panax ginseng* on the steady state pharmakokinetic profile of lopinavir-ritonavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*, 34(11), 1151-1158.
- Chang, T.K., Chen, J., Benetton, S.A. 2002. In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1. *Drug Metab. Dispos.* 30, 378-384.
- Charrois, T.L., Hrudey, J., Vohra, S. 2006. Ginseng: Practical management of adverse effects and drug interactions, *Can. Pharm. J.* 139(2), 44-46.
- Chavez, M.I., Jordan, M.A., Chavez, P.I. 2006. Eveidence-based dug-herb interactions. *Life Sci.* 78, 2146-2157.
- Chen, C.F., Chiou, W.F., Zhang, J.T.doi: 2008. Comparison of the pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*, *Acta Pharmacol. Sin.* 29, 1103-1108. doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00868.x.
- Choi, W. 2008. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Acta Pharmacol. Sin.* 29(9), 1109-1118.
- Choi, H.K., Seong, D.H., Rha, K.H. 1995. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction, *Int. J. Impotence Res.* 7, 181-186.
- Choi, M.-K., Jin, S., Jeon, J.-H., Kang, W.Y., Seong, S.J., Yoon, Y.-R., Han, Y.-H., Song, I.-S. 2020. Tolerability and pharmacokinetics of ginsenosides

Rb1, Rb2, Rc, Rd, and compound K after single or multiple administration of red ginseng extract in human beings. *J. Ginseng Res.* 44(2), 229-237.
- Choi, M.-K., Song, I.-S. 2019. Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Arch. Pharm. Res.* 42, 862-878.
- Coon, J.T., Ernst, E. 2002. *Panax ginseng* A systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Safety,* 25 (5), 323-344.
- Costache, I.-I., Miron, A., Hancianu, M., Aursulesei, V., Costache, A.D., Aprotosoaie, A.C. 2019. Pharmacokinetic interactions between cardiovascular medicines and plant products. *Cardiovasc. Ther.* 2019, 1-19.
- Coxeter, P.D., McLachlan, A.J., Duke, C.C., Roufogalis, B.D. 2003. Ginseng-drug interactions. *Complement. Med.* 2(5), 54-58.
- Cui, J.F., Bjorkhem, I., Eneroth, P. 1997. Gas chromatographic-mass spectrometric determination of 20(S)-protopanaxadiol and 20(S)-protopanaxatriol for study on human urinary excretion of ginsenosides after ingestion of ginseng preparations. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 689, 349-355.
- Cui, Y., Shu, X.-O., Gao, Y.-T., Cai, H., Tao, M.-H., Zheng, W. 2006. Association of ginseng use with survival and quality of life among breast cancer patients. *Am. J. Epidemiol.* 163(7), 645-653.
- Dasgupta, A., Wu, S., Actor, J., Olsen, M., Wells, A., Datta, P. 2003. Effect of Asian and Siberian ginseng on serum digoxin measurement by five digoxin immunoassays. Significant variation in digoxin-like immunoreactivity among commercial ginsengs. *Am. J. Clin. Pathol.* 119, 298-303.
- Davis, M.P., Behm, B. 2019. Ginseng: A qualitative review of benefits for palliative clinicians. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* 36(7), 630-659.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- drugs.com/npp/ginseng.html
- Ellis, J.M., Reddy, P. 2002. Effects of *Panax ginseng* on quality of life. *Ann. Pharmacother.* 36, 375-379.
- EMA Monographs. 2012. EMA/HMPC/321233/2102 Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix
- Ernst, E. 2002a. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann. Intern. Med.* 136(1), 42-53.
- Ernst, E. 2002b. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J. Int. Med.* 252, 107-113.
- Ernst, E. 2003. Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines–a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 108, 83-91.
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY. (ISBN: 978-3131294210).

- Fasinu, P.S., Bouic, P.J., Rosenkranz, B. 2012. An overview of evidence and mechanism of herb-drug interactions. *Front. Pharm.* 3(69), 1-19.
- Fitzloff, J., Yat, P., Lu, Z.Z., Awang, D.V.C., Arnason, J.T., van Breemen, R.B., Hall, T., Blumenthal, M., Fong, H.H.S. 1998. Perspectives on the quality assurance of ginseng products in North America, in: Huh, H., Choi, K.J., Kim, Y.C. (Eds.) *Proceedings of the Ginseng Society Conference 1998*, 7th International Symposium on Ginseng. Seoul, Korea.
- Gonzáles, J.C., Ramos, Y., Lsatra, I. 1995. Manic episode and ginseng: Report of a possible case. *J. Clin. Psychopharmacol.* 15(6), 447-448.
- Göknel, G. 2011. *Panax ginseng,* in: Demirezer, LÖ, Ersöz, T, Saraçoğlu, İ, Şener, B (Editörler) *FFD Monografları, Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. baskı, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Gurley, B.J. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-1): Origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1478-1489.
- Gurley, B.J., Fifer, E.K., Gardner, Z. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-2): Drug interactions involving, popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1490-1514.
- Gurley B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, B., Cui, Y., Ang, C.Y.W 2002 Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 72 (3), 276-287.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Cui, Y., Ang, C.Y.W. 2005. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba. Drugs Aging,* 22, 525-539.
- Hao, H., Lai, L., Zheng, C., Wang, Q., Yu, G., Zhou, X., Wu, L., Gong, P., Wang, G. 2010. Microsomal cytochrome p450-mediated metabolism of protopanaxatriol ginsenosides: metabolite profile, reaction phenotyping, and structure-metabolism relationship. *Drug Metab. Dispos.* 38, 1731-1739.
- Harkey, M.R., Henderson, G.L., Gershwin, M.E., Stern, J.S., Hackman, R.M. 2001. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 1101-1106.
- Hasegawa, H., Sung, J.H., Matsumiya, S., Uchiyama, M. 1996. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Med.* 62(5), 453-457.
- *Health Canada Monographs*: Natural Health Product American ginseng-*Panax quinquefolius*. 2018.

- Henderson, G.L., Harkey, M.R., Gershwin, M.E., Stern, J.S., Hackman, R.M. 1999. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci.* 65, PL209-214.
- Hong, B., Ji, Y.H., Hong, J.H. Nam, Y., Ahn, T.Y. 2002. A double –blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: A preliminary report. *J. Urol.* 168, 2070-2073.
- Hu, Z., Yang, X., Ho, P.C.L., Chan, S.Y., Heng, P.W.S., Chan, E., Duan, W., Koh, H.L., Zhou, S. 2005. Herb-Drug Interactions. *Drugs,* 65, 1239-1282.
- Hwang, S.W., Han, H.S., Lim, K.Y. 2008. Drug interaction between complementary herbal medicines and gefitinib. *J. Thorac. Oncol.* 3, 942-943.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: Overwiew of the clinical data. *Med. Pric. Pract.* 21, 404-428.
- Izzo, A.A., Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E. 2005. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int. J. Cardiol.* 98(1), 1-14.
- Janetsky, K., Morreale, A.P. 1997. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 54, 692-693.
- Jeon, J.H., Lee, S., Lee, W., Wonpyo, L., Jin, S., Kwon, M., Shin, C.H., Choi, M.-K., Song, I.-S. 2020. Herb–drug interaction of red ginseng extract and ginsenoside Rc with valsartan in rats. *Molecules,* 25(3), 622.
- Jiang, X., Blair, E.Y.L., McLachlan, A.J. 2006. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J. Clin. Pharmacol.* 46, 1370-1378.
- Jiang, X., Williams, K.M., Liauw, W.S., Ammit, A.J., Roufogalis, B.D., Duke, C.C., Day, R.O., McLachlan, A.J. 2004. Effect of St. John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57, 592-599.
- Jones, B.D., Runikis, A.M. 1987. Interaction of ginseng with phenelzine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 7, 201-202.
- Kiefer, D., Pantuso, T. 2003. *Panax ginseng. Am. Fam. Physician,* 68(8), 1539-1542.
- Kim, D.-H. 2012. Chemical diversity of *Panax ginseng, Panax quiquifolium, and Panax notoginseng. J. Ginseng Res.* 36, 1-15.
- Kim, S.-J., Choi, S., Kim, M., Park, C., Kim, G.-L., Lee, S.-O., Kang, W., Rhee, D.K. 2018. Effect of Korean red ginseng extracts on drug-drug intreractions. *J. Ginseng Res.* 42, 370-378.
- Kim, D.-S., Kim, Y., Jeon, J.-Y., Kim, M.-G. 2016a. Effect of red ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activities in healthy volunteers *J. Ginseng Res.* 40, 375-381.

- Kim, M.-G., Kim, Y., Jeon, J.-Y., Kim, D.-S. 2016b. Effect of fermented red ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activity in healthy subjects, as evaluated using the cocktail approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82(6), 1580-1590.
- King, M.L., Adler, S.R., Murphy, L.L. 2006. Extraction-dependent effects of American ginseng (*Panax quinquefolium*) on human breast cancer cell proliferation and estrogen receptor activation. *Integr. Cancer Ther.* 5(3), 236-243.
- King, M.L., Murphy, L.L. 2007. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract alters mitogen-activated protein kinase cell signaling and inhibits proliferation of MCF-7 cells. *J. Exp. Ther. Oncol.* 6,147-155.
- Krochmal, R., Hardy, M., Bowerman, S., Lu, Q.-Y., Wang, H.J., Elashof, R.M., Heber, D.2004 Phytochemical assays of commercial botanical dietary supplements. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 1, 305-313.
- Lam, Y.W.F., Ernst, E. 2006. Botanical Products-Drug Interactions: Focus on Garlic, Ginkgo and Ginseng, in: Lam, Y.W.F., Huang, S.-M., Hall, S.D. (Eds.), *Herbal Supplements-Drug Interactions*, Taylor & Francis Group, LLC, New York. (ISBN 978-0824725389).
- Lau, A.-J., Toh, D.-F., Chua, T.-K., Pang, Y.-K., Woo, S.-O., Koh, H.-L. 2009. Antiplatelet and anticoagulant effects of *Panax notoginseng:* Comparison of raw and steamed *Panax notoginseng* with *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *J. Ethnopharm.* 125, 380-386.
- Lau, A.-J., Toh, D.-F., Chua, T.-K., Pang, Y.-K., Woo, S.-O., Koh, H.-L. 2008a. Interaction between warfarin and *Panax ginseng* in ischemic stroke patients. *J. Altern. Complement. Med.* 14, 715-721.
- Lee, S.M., Baye, B.-S., Park, H.-W., Ahn, N.G., Cho, B.-G., Cho, Y.-L., Kwak, Y.-S. 2015. Characterization of Korean red ginseng (*Panax ginseng* Meyer): History, preparation method, and chemical composition *J. Ginseng Res.* 39, 384-391.
- Lee, F.C., Ko, J.H., Park, K.J., Lee, J.S. 1987. Effect of *Panax ginseng* on blood alcohol clearance in man. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 14, 543-546.
- Lee, Y.H., Lee, B.K., Choi, Y.J., Yun, I.K., Chang, B.C., Gwak, H.S. 2009a. Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int. J. Cardiol.* 145, 275-276.
- Lee, J., Lee, E., Kim, D., Lee, J., Yoo, J., Koh, B. 2009b. Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration. *J. Ethnopharmacol.* 122, 143-148.
- Lee, L.S., Wise, S.D., Chan, C., Persons, T.L., Flexner, C., Lietman, P.S. 2008b. Possible differential induction of phase 2 enzyme and antioxidant pathways by American ginseng, *Panax quinquefolius*. *J. Clin. Pharmacol.* 48(5), 599-609.

- Leung, K.W., Wong, A.S.-T. 2010. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chin. Med.* 5, 20-26.
- Li, W., Liu, Y., Zhang, J.W., Ai, C.-H. Xiang, N., Liu, H.-H., Yang, L.2009. Anti-androgen independent prostate cancer effects of ginsenoside metabolites *in vitro*: mechanism and possible structure-activity relationship investigation. *Arch. Pharma. Res.* 32, 49-57.
- Ling, Y., Yong, L., Chang-Xiao, L. 2005. Metabolism and pharmakokinetics of ginsenosides. *Asian J. Pharmacodyn. Pharmakokinet.* 6(2), 103-120.
- Liu, Y., Li, W., Li, P., Deng, M.-C., Yang, S.-L., Yang, L. 2004. The inhibitory effect of intestinal bacterial metabolite of ginsenosides on CYP3A activity. *Biol. Pharm. Bull.* 27, 1555-1560.
- Liu, Y., Zhang, J.-W., Li, W., Ma, H., Sun, J., Deng, M-C., Yang, L. 2006. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol. Sci.* 91, 356-364.
- Lü, J.-M., Yao, Q., Chen, C. 2009. Ginseng compounds: An update on their molecular mechanisms and medical applications. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 7(3), 293-302.
- Malati, C.Y., Robertson, S.M., Hunt, J.D., Chairez, C., Alfarao, R.M., Kovacs, J.A., Penzak, S.R. 2012. Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.* 52(6), 932-939.
- Mancuso, C., Santangelo, R. 2017. *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius*: From pharmacology to toxicology. *Food Chem. Toxicol.* 107, 362-372.
- Mateo-Carrasco, H., Gálvez-Contreras, M.C., Fernández-Ginés, F.D., Nguyen, T.V. 2012. Elevated liver enzymes resulting from an interaction between raltegravir and *Panax ginseng*: a case report and brief review. *Drug Metabol. Drug Interact.* 27(3), 171-175.
- medlineplus.gov/druginfo/natural/967.html
- Milić, N., Miloševic, N., Golocorbin Kon, S., Božic, T., Abenavoli L., Borelli, F. 2014. Warfarin interactions with medicinal herbs. *Nat. Prod. Comm.* 9(8), 1211-1216.
- Miller, L.G. 1998. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 158, 2200-2211.
- Molnar, J., Szabo, D., Pusztai, R., Mucsi, I., Berek, L., Ocsovzki, I., Kwata, E., Shoyama, Y. 2000. Membrane associated antitumor effects of crocine-, ginsenoside-and cannabinoid derivates. *Anticancer Res.* 20, 861-867.
- Myers, A.P., Watson, T.A., Strock, S.B. 2015. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome probably induced by lamotrigine-ginseng drug interaction. *Pharmacotherapy,* 35(3), 9-12.

- Ngan, F., Shaw, P., But, P., Wang, J. 1999. Molecular authentication of *Panax* species. *Phytochem.* 50(5), 787-791.
- Nocerino, E., Amato, M., Izzo, A.A. 2000. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia,* 71, 1-5.
- Paik, D.J., Lee, C.H. 2015. Review of cases of patient risk associated with ginseng abuse and misuse. *J. Ginseng Res.* 39, 89-93.
- Popovich, D.G., Yeo, C.-R., Zhang, W. 2012. Ginsenosides derived from Asian (*Panax ginseng*), American Ginseng (*Panax quinquefolius*) and potential cytoactivity. *Int. J. Biomed. Pharm. Sci.* 6 (Special issue 1), 56-62.
- Posadzki, P, Watson, L., Ernst, E. 2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 295-307.
- Price, A., Gazewood, J. 2003. Korean red ginseng effective for treatment of erectile dysfunction. *J. Fam. Pract.* 52, 20-21.
- Qi, L.-W., Wang, C.-Z., Yuan, C.-S. 2011. Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. *Phytochem.* 72, 689-699.
- Qu, C., Bai, Y., Jin, X., Wang, Y., Zhang, K., You, J., Zhang, H. 2009. Studies on ginsenosides in different parts and ages of *Panax quinquefolius* L. *Food Chem.* 115, 340-346.
- Ramanathan, M.R., Penzak, S.R. 2017. Pharmacokinetic drug interactions with *Panax ginseng. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 42, 545-557.
- Ratan, Z.A., Haidere, M.F., Hong, Y.H., Park, S.H., Lee, J.-O., Lee, J., Cho, J.Y. 2021. Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides. *J. Ginseng Res.* 45, 199-210.
- Riaz, M., Ur Rahman, N., Zia-Ul-Haq, M., Jaffar, Z.E. 2019. Ginseng: A dietary supplement as immune-modulator in various diseases. *Trends Food Sci. Technol.* 83, 12-30.
- Rodda, H.C., Malmoori, R.K., Samala, S., Banala, N., Ciddi, V. 2010. An insight into herb-drug interactions. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 2(4), 689-706.
- Rosado M.F. 2003. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology,* 99, 111.
- rxlist.com/american_ginseng/supplements.htm#Dosing
- Scholey, A., Ossukhova, A., Owen, L., Ibarra, A., Pipingas, A., He, K., Roller, M., Stough, C. 2010. Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology,* 212, 345-356.
- Seenivasagam, R., Sathiyamoorthy, S., Hemavathi, K. 2011. Therapeutic impacts of Indian and Korean ginseng on human beings - a review. *Int. J. Immunol. Stud.* 1(3), 297-317.

- Seida, J.K., Durec, T., Kuhle, S. 2011. North American (*Panax quinquefolius*) and Asian ginseng (*Panax ginseng*) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: A systematic review. Hindawi Publishing Corporation *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2011, Article ID. 282151. doi: 10.1093/ecam/nep068.
- Sengupta, S., Toh, S.-A., Sellers, L.A., Skepper, J.N., Koolwijk, P., Leung, H.W., Yeung, H-W., Wong, R.N.S., Sasisekharan, R., Fan, T.-P.D. 2004. Modulating angiogenesis: The yin and the yang in ginseng. *Circulation,* 110, 1219-1225.
- Seong, S.J., Kang, W.Y., Heo, J.K., Jo, J., Choi, W.G., Liu, K.-H., Lee, S., Choi, M.-K., Han, Y.-H., Lee, H.S., Ohk, B., Lee, H.W., Song, I-S., Yoon, Y.R. 2018. A comprehensive in vivo and in vitro assessment of the drug interaction potential of red ginseng. *Clin. Ther.* 40, 1322-1337.
- Shader, R.I., Greenblatt, D.J. 1988. Bees, ginseng and MAOIs revisited. *J. Clin. Psychopharmacol.* 8, 235.
- Shi, S., Klotz, U. 2012. Drug interactions with herbal medicines. *Clin. Pharmakokinet.* 51(2), 77-104.
- Sievenpiper, J.L., Arnason, J.T., Leiter, L.A., Vuksan, V. 2003. Variable effects of American ginseng: a batch of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) with a depressed ginsenoside profile does not affect postprandial glycemia. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57(2), 243-248.
- Singh, A., Zhao, K. 2017. Herb-drug interactions of commonly used Chinese medicinal herbs. *Int. Rev. Neurobiol.* 135, 197-232.
- Skalli, S., Zaid, A., Soulaymani, R. 2007. Drug Interactions with herbal medicines. *Ther. Drug Monit.* 29, 679-686.
- Sparreboom, A., Cox, M.C., Acharya, M.R., Figg, W.D. 2004. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents. *J. Clin. Oncol.* 22(12), 2489-2503.
- Srirama, R., Kumar, J.U.S., Seethapathy, G.S., Newmaster, S.G., Ragupathy, S., Ganeshaiah, K.N., Shanker, R.U., Ravikanth, G. 2017. Species adulteration in the herbal trade: Causes, consequences and mitigation. *Drug Saf.* 40, 651-661. doi: 10.1007/s40264-017-0527-0.
- Szczuka, D., Nowak, A., Zaklos-Szyda, M., Kochan, E., Szymánska, G., Motyl, I., Blasiak, J. 2019. American ginseng (*Panax quinquefolium* L.) as a source of bioactive phytochemicals with pro-health properties. *Nutrients,* 11, 1041-1069.
- Tawab, M.A., Bahr, U., Karas, M., Wurlics, M., Schubert-Zsilavecz, M. 2003. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. *Drug Metab. Dispos.* 31, 1065-1071.
- Thomas, A.S., Varughese, P., Shirwaikar, A., Shirwaikar, A. 2012. Herb-drug interactions: A review. *Hygeia J. Drug Med.* 4(2), 33-40.

- Ulbricht, C., Chao, W., Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9, 1063-1120.
- Vieira, M.L.T., Huang, S.-M. 2012. Botanical-drug interactions: A scientific perspective. *Planta Med.* 78, 1400-1415.
- Vogler, B.K., Pittler, M.H., Ernst, E. 1999. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 55, 567-575.
- Vuksan, V., Sievenpiper, J.L., Koo, V.Y.Y., Francis, T., Beljan-Zdrakovic, U., Xu, Z., Vidgen, E. 2000. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 160, 1009-1013.
- Vuksan, V., Sung, M.-K., Sievenpiper, J.L., Stavro, P.M., Jenkins, A.L., Di-Buono, M., Lee, K.-S., Leiter, L.A., Nam, K.Y., Arnason, J.T., Choi, M., Naeem, A. 2006. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 18, 46-56.
- Wang, Y., Choi, H.-K., Brinckmann, J.A., Jiang, X., Huang, L. 2015. Chemical analysis of *Panax quinquefolius* (North American ginseng): A review. *J. Chromatogr. A* 1426, 1-15.
- Wang, H.Y., Qi, L.W., Wang, C.Z., Li, P. 2011. Bioactivity enhancement of herbal supplements by intestinal microbiota focusing on ginsenosides. *Am. J. Chin. Med.* 39, 1103-1115.
- Wanwimolruk, S., Phopin, K., Prachayasittikul, V. 2014. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2), *EXCLI Journal*, 13, 869-896.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press*, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Won, H.-J., Kim,.H.I., Park, T.P. Kim, H., Jo, K., Jeon, H., Ha, S.J. 1, Hyun, J. M., Jeong, A., Kim, J.S., Park, Y.J., Eo, Y.H., Lee, J. 2019. Non-clinical pharmakokinetic behavior of ginsenosides. *J. Ginseng Res.* 43, 354-360.
- Xie, J.-T., Attele, A.S., Yuan, C.-S. 2011. Ginseng: beneficial and potential adverse effectts, in: Yuan, C.-S., Bieber, E.J., Baure, B.A. (Eds.), *Traditional Chinese Medicine*, 1st ed. Routledge, London. (ISBN: 978-1841848426).
- Yang, L., Yong, L., Chang-Xao, L. 2005. Metabolism and pharmakokinetics of ginsenosides. *Asian J. Pharmacodyn. Pharmakokinet.* 6(2), 103-120.
- Yap, K.Y.L., Sui, Y.C., Lim, C.S. 2007. Authentication of traditional Chinese medicine using infrared spectroscopy: distinguishing between ginseng

and its morphological fakes. *J. Biomed. Sci.* 14 (2), 265-273.

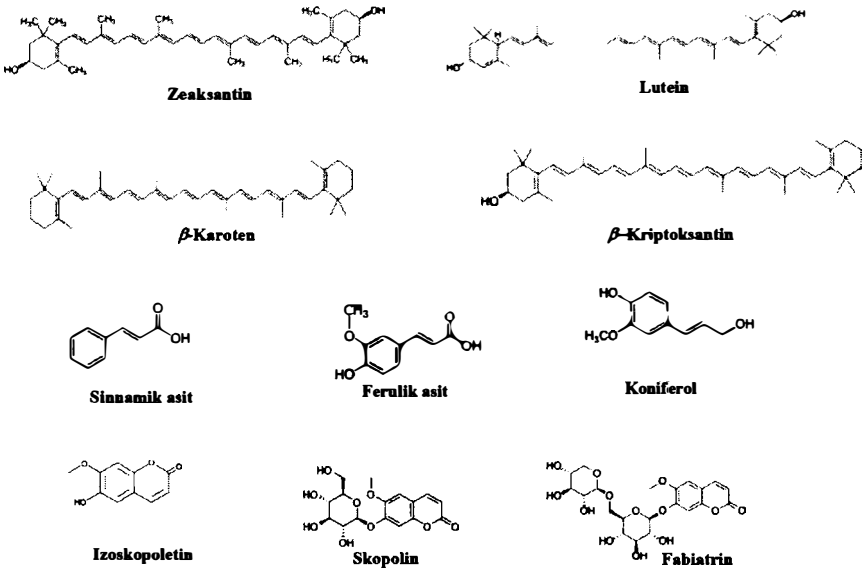
- Yuan, C.S., Wei, G., Dey, L., Karrison, T. 2004. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. *Annal. Int. Med.* 141(1), 23-27.
- Yun, T.K., Choi, S.Y. 1998. Non-organ specific cancer prevention of ginseng: a prospective study in Korea. *Int. J. Epidemiol.* 27, 359-364.
- Zeng, M., Pan, L., Qi, S., Cao, Y., Zhu, H., Guo, L., Zhou, J. 2013. Systematic review of recent advances in pharmacokinetics of four classical Chinese medicines used for the treatment of cerebrovascular disease. *Fitoterapia,* 88, 50-75.

Goji Berry

Lycium barbarum L.; L. *chinense* Mill.

Goji berry olarak tanınan bitkiler (Lycium barbarum L.; L. chinense Mill.; Goji, Wolfberry), Solanaceae familyasına kayıtlıdır. Güneydoğu Asya'da ve Akdeniz bölgesinde yetişen ve uzun yıllardan beri fonksiyonel gıda olarak tüketilen bu türlerin meyve ve kök kabukları drog olarak kullanılır.

Meyvelerde değişik gruplardan 355 kadar sekonder metabolitin bulunduğu belirlenmiştir. Bu bileşikler arasında özellikle suda çözünen polisakkaritler (arabinoz, ramnoz, ksiloz, mannoz, galaktoz, glukoz, galakturonik asit ve amino asitler), meyveye renk veren karotenoitler (zeaksantin, lutein, β-karoten, β-kriptoksantin) ve fenilpropanoitler [L. barbarum meyveleri: (*E*-sinnamik asit, *E*-ferulik asit, *E*-koniferol, izoskopoletin); L. chinense kök kabukları: skopolin, fabiatrin, lisiumin] farmakolojik etkilerden sorumlu bileşikler olarak belirlenmiştir (Peng ve ark., 2005; Qian ve ark., 2017) (Şekil 1). Kök ve meyvelerde bu bileşiklere ilave olarak kumarinler, flavonoitler, lignanlar, amitler, alkaloitler, antrakinonlar, organik asitler, terpenoitler, steroitler, yağ asitleri, siklik peptitler, vitaminler ve mineraller bulunur (Qian ve ark., 2017).



Şekil 1. Goji berry (*Lycium barbarum* L., *L. chinense* Mill.) bulunan bazı önemli bileşikler

Goji meyve ve kök kabukları, kan şekerini ve kan basıncını düşürmek üzere geleneksel Çin tıbbında kullanılır. Bitki Çince 'Gouqizi' olarak bilinir (Qian *ve ark.*, 2017). Goji meyveleri bağışıklık sistemini düzenler ve diğer organlarda da koruyucu özelliğe sahiptir (webmd.com). Günde 15 gr kadar yenen kuru meyveler en fazla 4 ay boyunca tüketilirse güvenli olduğu belirtilmiştir. Ancak içerdiği peptitlerden dolayı alerjik reaksiyonlara neden olabilir (Larramendi *ve ark.*, 2012). Her ne kadar fonksiyonel gıda olarak tüketilirse de yeterli çalışmalar bulunmadığından hamilelik, emzirme dönemlerinde, 18 yaşın altındaki gençlerde ve çocuklarda kullanılması önerilmez (titck.gov.tr).

Goji meyvelerinin geleneksel tıpta kullanılışı ile ilgili yapılan *in vivo* ve kısıtlı klinik çalışmalar daha çok polisakkaritleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Lycium barbarum meyvelerinde bulunan polisakkaritlerin streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda antioksidatif mekanizması incelenmiştir. Diyabetik sıçanlara 8 hafta süre ile 10 mg/kg dozda meyvelerden elde edilen polisakkarit fraksiyonu verilmiştir. Antioksi-

dan enzimlerin aktivitesinin ve oksijen radikallerini süpürücü etkinin de arttığı gösterilmiştir (Li *ve ark.*, 2007; Tian *ve* Wang, 2006; Zhao *ve ark.*, 2009).

L. barbarum meyvelerinin hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri alloksan ile diyabet oluşturulan tavşanlarda incelenmiştir. Meyvelerden hazırlanan dekoksiyon ile elde edilen ham polisakkarit ve saflaştırılmış polisakkarit fraksiyonları tavşanlara 10 gün süre ile 10 mg/kg dozda intraperitoneal olarak verilmiştir. Saflaştırılmış polisakkarit fraksiyonunun dekoksiyon ve ham polisakkarit fraksiyonlarına oranla belirgin hipoglisemik etki gösterdiği; hipolipidemik etkisinin zayıf olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık su, metanol ekstreleri ve ham polisakkarit fraksiyonlarının zengin karotenoit ve askorbik asit içeriklerine bağlı olarak saflaştırılmış polisakkarit fraksiyonuna göre daha kuvvetli antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Luo *ve ark.*, 2004).

Goji meyvelerinden elde dilen polisakkaritlerin kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımının engellenmesi (miyelosüpresyon) üzerindeki etkisini incelemek amacıyla mitomisin C ile miyelosüpresyon oluşturulan farelere *L. barbarum* meyvelerinden elde edilen polisakkarit fraksiyonu 14 gün süre ile günde 200 mg/kg dozda subkütan olarak verilmiştir. Bu süre sonunda alyuvar, akyuvar ve hemoglobin değerlerinin arttığı ve platelet sayısının ise inhibe edildiği görülmüştür (Hai-Yang *ve ark.*, 2004).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 150 gr taze meyveden hazırlanan standardize *Lycium barbarum* suyu (GoChi®), varfarin kullanan, bağışıklık sistemi, karaciğer veya böbrek hastalığı tedavisi gören hastalara 14 gün süre ile günde 120 mL verilmiştir. Bu süre sonunda kişilerin yorgunluk, *laktatdehidrogenaz*, kas glikojeni, β-amiloit peptit gibi parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda bireylerin nörolojik, fizyolojik performans ve gastrointestinal fonksiyonlarında plaseboya oranla belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür (Amagase *ve* Nance, 2008; Yu *ve ark.*, 2005).

Çift kör ve plasebo kontrollü olarak 60 kişi üzerinde planlanan bir çalışmada, bireylere 120 mL standardize *Lycium barbarum* suyu (GoChi®) 30 gün süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda immünoglobulin G (IgG) ve interlökin (IL-2) sayılarında bir artış tespit edilmiştir (Amagase *ve ark.*, 2009).

Goji meyvelerinin kardiyoprotektif risk faktörleri üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla randomize, plasebo kontrollü olarak planlanan, 548

birey üzerinde yapılan çalışmada goji meyvelerinin, meyve suyu ve polisakkarit ekstresinin 3 ay süre ile kullanılması sonucunda total kolesterol ve trigliserit değerlerinde belirgin bir azalma; tip-2 diyabet hastası olanlarda da kan şekeri düzeyinde düşme görülmüştür (Guo *ve ark.*, 2017). Çin'de 459 birey üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü 6 çalışmada, bireylere günde 10, 100 ve 300 mg polisakkarit fraksiyonu ve 120 mL goji meyve suyu 1-3 ay süre ile karşılaştırmalı olarak gruplara verilmiştir. Bu süre sonunda 300 mg polisakkarit fraksiyonu alanların trigliserit düzeylerinde belirgin bir iyileşme belirlenmesine karşılık total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinin değişmediği görülmüştür (Zhou *ve ark.*, 2021).

Goji meyvelerinin depresyon belirtileri üzerindeki etkilerinin incelendiği randomize ve plasebo konrollü bir çalışmada, 29 bireye günde 300 mg polisakkarit fraksiyonu verilmiştir. Çalışma sonunda bireylerin depresyon semptomlarının giderildiği belirlenmiştir (Li *ve ark.*, 2022).

Uzakdoğu ülkelerinde gözleri korumak amacıyla kullanılan Goji meyvelerinin gözde nöroprotektif etkisini incelemek amacıyla sıçanlarda 4 hafta süre ile argon lazer fotokoagülasyonu ile göz içi basıncının artırılmasından sonra sıçanların besinlerine 1 mg/kg *L. barbarum* ekstresi ilave edilmiştir. 4 hafta sonunda retinadaki sinir hücre kaybının kontrol grubuna oranla belirgin bir şekilde iyileştiği tespit edilmiştir (Chan *ve ark.*, 2007). Goji meyvelerini beslenmeleri sırasında kullanan ve A vitamini eksikliği olan 42 kişinin 12 ay sonra serumlarındaki zeaksantin düzeyinin artmasına bağlı olarak gözlerinde belirgin bir nöroprotektif etkinin görüldüğü tespit edilmiştir (Chan *ve ark.*, 2019). Yaşa bağlı olarak 114 makula dejenerasyonu (sarı nokta) problemi olan bireyler üzerinde randomize ve plasebo kontrollü olarak yürütülen bir çalışmada, bireylerin beslenmelerine 90 gün süre ile günde 25 gr goji meyvesi ilave edilmiştir. Bu süre sonunda bireylerde belirgin bir iyileşme görülmüştür (Bucheli *ve ark.*, 2011; Chan *ve ark.*, 2007; Li *ve ark.*, 2018).

Goji meyvelerinin oksidatif strese karşı etkisini incelemek amacıyla orta yaşlı ve yaşlı 22 birey ile plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada, bireylerin 16 hafta süre ile günde 15 gr meyve yemeleri sağlanmıştır. Goji meyveleri tüketen grubun plazma 8-*izo*-prostaglandin F2α, zeaksantin ve ciltlerindeki karotenoitlerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Meyvelerin antioksidan özelliğinin bileşimindeki yüksek orandaki zeaksantinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Toh *ve ark.*, 2021a).

L. barbarum meyvelerindeki polisakkaritlerin antidiyabetik etkisi çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak planlanan bir çalışmada, tip-2 diyabet hastası 67 birey (40 yaş altı, 40-60 yaş arası, 60 yaş üzeri) üzerinde incelenmiştir. Bireylere 150 mg polisakkarit içeren kapsüller 2x150 mg/gün dozda 3 ay süre ile verilmiştir. Açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerinde plaseboya oranla belirgin düşme; HDL düzeyinde belirgin bir artış; insülin direncinde ise *beta* hücrelerinin aktive edilmesine bağlı bir iyileşmenin olduğu görülmüştür. 3 ay sonunda serum glukoz düzeyinde belirgin düşme ve insülinojenik indekste artış görülmüştür. Aynı zamanda polisakkarit HDL düzeyinde de artış oluşturmuştur. Hipoglisemik etki, antidiyabetik ilaç alanlara oranla çok daha belirgin olup, bu çalışma ile polisakkaritin tip-2 diyabet hastaları için potansiyel bir tedavi ajanı olabileceği gösterilmiştir (Cai *ve ark.*, 2015).

Goji meyvelerinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltıcı etkisi orta yaşlı ve yaşlı 40 bireyin kullanıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. Bireylere 16 hafta süre ile günde 15 gr Goji meyvesi verilmiştir. Toplam nitrat/nitrit konsantrasyonlarında kontrole göre düşme ve endotelin-1 konsantrasyonlarında da azalma tespit edilmiştir. HDL konsantrasyonlarında ise belirgin bir artış görülmüştür. Lipit-lipoprotein profilinde görülen azalmanın kardiyovasküler kalp hastalığı riskini de azaltacağını göstermiştir (Toh *ve ark.*, 2021b).

Goji meyvelerinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini incelemek üzere yaş ortalaması 18 olan 74 sağlıklı genç ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, bireylere 11 hafta süre ile *L. chinense* standardize meyve ektresi içeren 600 mg'lık kapsüllerden günde 3 kez 2 kapsül (toplam 3600 mg) verilmiştir. Başlangıçta ve her 4 hafta sonunda bireylerin öğrenme ve hafıza performansları ölçülmüştür. 8'inci hafta sonunda bireylerin öğrenme ve hafıza güçlerinde plaseboya oranla belirgin bir artış tespit edilmiştir (Chung *ve ark.*, 2019).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Goji meyvelerinde bulunan kimyasal bileşikler, ilaçların metabolizasyonunda önemli olan sitokrom P450 (CYP450) izoformlarından CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4/5/7 substratı olan ilaçların etki ve yan etkilerini değiştirir (webmd.com; Williamson *ve ark.*, 2009). Meyve suyu, meyvelerin su ve %80 etanollü ekstrelerinin CYP450 izoenzimleri ve *flavin monooksigenaz* (FMO-3) üzerindeki etkileri *in vitro*

olarak incelenmiştir. Goji meyve suyu, sulu ekstresinin özellikle CYP2C9 ve CYP2C19'u %30 oranında inhibe etmesine karşılık, %80'lik etanollü ekstresi bu enzimleri %90 oranında inhibe etmiştir (Liu *ve ark.*, 2016).

Pıhtılaşmayı önleyen antikoagülan ilaçlar ile birlikte goji preparatları kullanıldığı zaman, INR düzeyinin artması sonucunda kanama riski oluşmaktadır. CYP2C9 ile metabolize olan *S*-Varfarin, CYP1A2 ve CYP3A4 ile metabolize olan *R*-varfarinden daha kuvvetli antikoagülan etkiye sahiptir. Çin bitki çayı olarak bilinen Goji çayını da daha iyi bir yaşam sürdürmek üzere tüketen, aynı zamanda varfarin tedavisi gören bir vakada INR değeri 4.1'e (varfarin ile 2-3) yükselmiştir. Goji çayının CYP2C9'u inhibe etmesi nedeniyle varfarinin metabolize olmamasının sonucu varfarinin etkisi artmıştır (Lam *ve ark.*, 2001; Rivera *ve ark.*, 2012; Zhang *ve ark.*, 2015).

Georgiev ve Radeva-Ilieva tarafından yapılan bir çalışmada goji meyvelerinden elde edilen polisakkarit ve polifenol fraksiyonlarının CYP3A4 ve CYP2C9 izoenzimleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Polifenol fraksiyonunun polisakkarit fraksiyonuna oranla izoenzimler üzerinde daha kuvvetli inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Georgiev *ve* Radeva-Ilieva, 2019).

Ekstrasistolleri düzenlemek amacıyla flekainid tedavisi gören bir hastanın Covid-19'a karşı vücut direncini artırmak üzere Goji meyvelerini tüketmesi, CYP2D6 ile metabolize olan flekainidinin plazma düzeyinin artmasına ve toksisitesinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Guzmán *ve ark.*, 2021).

Goji meyveleri, birlikte uygulandığında bazı ilaçların metabolizmasının değişmesine, ilaçların plazma düzeylerinin artmasına ve yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ancak bu sonuçların iyi planlanmış daha fazla sayıdaki klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

Goji berry ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Goji berry (*Lycium barbarum* L., *L. chinense* Mill.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI[2]	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etki ve yan etkileri artar	rxlist.com
Hormonal Tedavi İlaçları/Antiöstrojenler			
Tamoksifen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etki ve yan etkileri artar	rxlist.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Belirtilmemiş	Potasyum kaybı (hipokalemi), düşük tansiyon (hipotansiyon)[*]	rxlist.com
Hidroklorotiyazid	Belirtilmemiş	Potasyum kaybı (hipokalemi), düşük tansiyon (hipotansiyon)[*]	rxlist.com
Torasemid	Belirtilmemiş	Potasyum kaybı (hipokalemi), düşük tansiyon (hipotansiyon)[*]	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			

Amlodipin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Diltiazem	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem(*)	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem, potasyum miktarında artış (hiperkalemi)(*)	rxlist.com
Kaptopril	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem, potasyum miktarında artış (hiperkalemi)(*)	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem, potasyum miktarında artış (hiperkalemi)(*)	rxlist.com
Irbesartan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem, potasyum miktarında artış (hiperkalemi)(*)	rxlist.com

Valsartan	Aditif etkileşim	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem, potasyum miktarında artış (hiperkalemi)(*)	rxlist.com
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Flekainid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu) (Vaka raporu)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), Kalp çarpıntısı (taşikardi)	Guzmán *ve ark.*, 2021
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatik İlaçlar)			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama, ülser(*)	rxlist.com
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama, ülser(*)	rxlist.com
Piroksikam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama, ülser(*)	rxlist.com
Selekoksib	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Mide-bağırsak sisteminde kanama, ülser(*)	rxlist.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			

Diazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etki ve yan etkileri artar	rxlist.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Fluvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etki ve yan etkileri artar	rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonları) (*In vitro* çalışma)	INR[3]'de artış gözlenebilir Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Lam *ve ark.*, 2001; Leung *ve ark.*, 2008; Rivera *ve ark.*, 2012; rxlist.com. com; Zhang *ve ark.*, 2015
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	İlacın kan düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	İlacın etki ve yan etkileri artar	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)[*]	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Aditif etkileşim	İnsülin direnci artar, Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)[*]	rxlist.com

Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)(*)	rxlist.com
Glipizid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)(*)	rxlist.com
Pioglitazon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)(*)	rxlist.com
Rosiglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi)(*)	rxlist.com

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

(3) *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların kullanma talimatı bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Goji meyvelerinin ilaçların metabolizmasında önemli rolleri olan sitokrom P450 izoenzimleri (CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4) üzerinde çok belirgin inhibisyonu bulunmamasına rağmen pıhtılaşmayı önleyen ilaçlar gibi tedavi indeksi dar olan ilaçlarla beraber tüketilmesi, ilaçların etkilerini değiştirebilmektedir. Ayrıca Goji meyveleri ile eşzamanlı kullanılan bazı ilaçlar (antidiyabetik, antihipertansif) arasındaki farmakodinamik etkileşmeler (aditif etkileşim gibi) de ilaçların etkilerinde değişikliklere sebep olabilmekte ve buna bağlı olarak da bazı yan etkiler görülebilmektedir. Goji meyveleri kan şekeri düzeyini düşürür. Antidiyabetik ilaçlarla birlikte tüketildiğinde kan şekeri çok fazla düşeceğinden hipoglisemi riskine karşı kanda şeker düzeyi kontrol edilmelidir. Diğer taraftan bazı tıbbi bitkiler (aloe, kudret narı, tarçın) ve bileşikler de (krom bileşikleri) de kan şekerini düşürdüklerinden goji meyveleri ile birlikte tüketilmemelidir (drugs.com).

Goji kök kabukları (*L. chinense*), renin-anjiotensin inhibitörü etkisine bağlı olarak kan basıncını düşürür. Bu nedenle antihipertansif ilaç-

larla birlikte tüketildiğinde kan basıncı çok düşeceğinden kan basıncının kontrol edilmesi gerekir. Kök kabukları ayrıca kazein peptitleri, L-arjinin, niasin ve ısırgan ile birlikte tüketilmemelidir (Potterat, 2010).

Goji meyvelerinin bazı ilaçlar ile etkileşebileceği göz önünde bulundurularak, kalp ve diyabet hastaları ile protrombin zamanının ayarlandığı hastaların hekimlerini bilgilendirmesi ve takip edilmesi önemlidir. Goji meyveleri-ilaç etkileşimleri konusu henüz tüm kuşkuları giderecek düzeyde verilere sahip olmadığından, bu konunun iyi planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

Kaynaklar

- Amagase, H., Nance, D.M. 2008. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study of the general effects of a standardized *Lycium barbarum* (Goji) Juice, GoChi. *J. Altern. Complement. Med.* 14(4), 403-412. doi: 10.1089/acm.2008.0004.
- Amagase, H., Sun, B., Nance, D.M. 2009. Immunomodulatory effects of a standardized *Lycium barbarum* fruit juice in Chinese older healthy human subjects. *J. Med. Food*, 12(5), 1159-1165. doi: 10.1089/jmf.2008.0300.
- Bucheli, P., Vidal, K., Shen, L., Gu, Z., Zhang, C., Miller, L.E., Wang, J. 2011. Goji berry effects on macular characteristics and plasma antioxidant levels. *Optom. Vis. Sci.* 88(2), 257-262.
- Cai H, Liu F, Zuo P, Huang G, Song Z, Wang T, Lu H, Guo F, Han C, Sun G. 2015. Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes. *Med. Chem.* 11(4), 383-390. doi: 10.2174/1573406410666141110153858.
- Chan, H.C., Chang, R.C., Koon-Ching, Ip. A., Chiu, K., Yuen, W.H., Zee, S.Y., So, K.F. 2007. Neuroprotective effects of *Lycium barbarum* Lynn on protecting retinal ganglion cells in an ocular hypertension model of glaucoma. *Exp. Neurol.* 203(1), 269-273. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.05.031.
- Chan, H.H., Lam, H.I., Choi, K.Y., Li, S.Z., Lakshmanan, Y., Yu, W.Y., Chang, R.C., Lai, J.S., So, K.F. 2019. Delay of cone degeneration in retinitis pigmentosa using a 12-month treatment with *Lycium barbarum* supplement. *J. Ethnopharmacol.* 236, 336-344. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.023.
- Chung, S.Y., Kang, M., Hong, S.B., Bae, H., Cho, S.H. 2019. Standardized *Lycium chinense* fruit extract enhances attention and cognitive function in healthy young people by a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J. Res. Med. Sci.* 24, Article ID. 102. doi: 10.4103/jrms.JRMS_851_18.
- drugs.com/npp/goji-berry.html

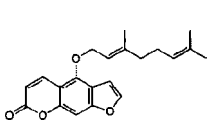
- Georgiev, K.D., Radeva-Ilieva, M. 2019. *In vitro* inhibitions of CYP2C9 and CYP3A4 by fractions isolated from Goji berry (*Lycium barbarum*) fruits. *Scr. Sci. Pharm.* 6(1), 26-30.
- Guo, X.F., Li, Z.H., Cai, H., Li, D. 2017. The effects of *Lycium barbarum* L. (*L. barbarum*) on cardiometabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 8(5), 1741-1748. doi: 10.1039/c7fo00183e.
- Guzmán, C.E., Guzmán-Moreno, C.G., Assad-Morell, J.L., Carrizales-Sepúlveda, E.F. 2021. Flecainide toxicity associated with the use of goji berries: a case report. *Eur. Heart J. Case Rep.* 5(6), ytab204. doi: 10.1093/ehjcr/ytab204.
- Hai-Yang, G., Ping, S., Li, J.I., Chang-Hong, X., Fu, T. 2004. Therapeutic effects of *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) on mitomycin C (MMC)-induced myelosuppressive mice. *J. Exp. Ther. Oncol.* 4(3), 181-187.
- Lam, A.Y., Elmer, G.W., Mohutsky, M.A. 2001. Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum*. *Ann. Pharmacother.* 35, 1199-1201.
- Larramendi, C.H., Garcia-Abujeta, J.L., Vicario, S., Garcia-Endrino, A., Lopez-Matas, M.A., Garcia-Sedeno, M.D., Carnes, J. 2012. Goji berries (*Lycium barbarum*): risk of allergic reactions in individuals with food allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 22(5), 345-350.
- Leung, H., Hung, A., Hui, A.C., Chan, T.Y. 2008. Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. *Food Chem. Toxicol.* 46, 1860-1862.
- Li, S., Liu, N., Lin, L., Sun, E.D., Li, J.D., Li, P.K. 2018. Macular pigment and serum zeaxanthin levels with goji berry supplement in early age-related macular degeneration. *Int. J. Ophthalmol.* 11(6), 970-975. doi: 10.18240/ijo.2018.06.1229977809.
- Li, X.M., Ma, Y.L., Liu, X.J. 2007. Effect of the *Lycium barbarum* polysaccharides on age-related oxidative stress in aged mice. *J. Ethnopharmacol.* 111(3), 504-511. doi: 10.1016/j.jep.2006.12.02417224253.
- Li, X., Mo, X., Liu, T., Shao, R., Teopiz, K., McIntyre, R.S., So, K.F., Lin, K. 2022. Efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in adolescents with subthreshold depression: interim analysis of a randomized controlled study. *Neural. Regen. Res.* 17(7), 1582-1587. doi: 10.4103/1673-5374.330618.
- Liu, R., Tam, T.W., Mao, J., Salem, A., Arnason, J.T., Krantis, A., Foster, B.C. 2016. *In vitro* activity of *Lycium barbarum* (Goji) against major human phase I metabolism enzymes. *J. Complement. Integr. Med.* 13(3), 257-265. doi: 10.1515/jcim-2015-0038.
- Luo, Q., Cai, Y., Yan, J., Sun, M., Corke, H. 2004. Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from *Lycium barbarum*. *Life Sci.* 76(2), 137-149. doi: 10.1016/j.lfs.2004.04.05615519360.
- Peng, Y., Ma, C., Li, Y., Leung, K.S., Jiang, Z.H., Zhao, Z. 2005. Quantification of zeaxanthin dipalmitate and total carotenoids in *Lycium* fruits (Fructus Lycii). *Plant Foods Hum. Nutr.* 60(4), 161-164. doi: 10.1007/s11130-005-9550-5.

- Potterat, O. 2010. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Med.* 76, 7-19.
- Qian D, Zhao Y, Yang G, Huang L. 2017. Systematic review of chemical constituents in the genus *Lycium* (Solanaceae). *Molecules,* 22(6), 911. doi: 10.3390/molecules22060911.
- Rivera, C.A., Ferro, C.L., Bursua, A.J., Gerber, B.S. 2012. Probable interaction between *Lycium barbarum* (goji) and warfarin. *Pharmacotherapy,* 32(3), e50-e53. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01018.x.
- rxlist.com/goji/supplements.htm
- Tian, M., Wang, M. 2006. Studies on extraction, isolation and composition of *Lycium barbarum* polysaccharides. *J. Chin. Materia Med.* 31, 1603-1607.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2019/dynamicModulesAttachment/Lycium%20barbarum%20L.pdf_f0b106f8-8d3e-44fd-9f13-84f54cb4a755.pdf.
- Toh, D.W.K., Lee, W.Y., Zhou, H., Sutanto, C.N., Lee, D.P.S., Tan, D., Kim, J.E. 2021a. Wolfberry (*Lycium barbarum*) Consumption with a healthy dietary pattern lowers oxidative stress in middle-aged and older adults: A randomized controlled trial. *Antioxidants,* 10(4), Article No. 567. doi: 10.3390/antiox10040567.
- Toh, D.W.K., Xia, X., Sutanto, C.N., Low, J.H.M., Poh, K.K., Wang, J.W., Foo, R.S., Kim, J.E. 2021b. Enhancing the cardiovascular protective effects of a healthy dietary pattern with wolfberry (*Lycium barbarum*): A randomized controlled trial. *Am. J. Clin Nutr.* 114(1), 80-89. doi: 10.1093/ajcn/nqab062.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1025/goji
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Yu, M.S., Leung, S.K., Lai, S.W., Che, C.M., Zee, S.Y., So, K.F., Yuen, W.H., Chang, R.C. 2005. Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine *Lycium barbarum* against *beta*-amyloid peptide neurotoxicity. *Exp. Gerontol.* 40(8-9), 716-727. doi: 10.1016/j.exger.2005.06.010.
- Zhang, J, Tian, L, Xie, B. 2015. Bleeding due to a probable interaction between warfarin and Gouqizi (*Lycium barbarum* L.). *Toxicol. Rep.* 2, 1209-1212.
- Zhao, R., Li, Q.W., Li, J., Zhang, T. 2009. Protective effect of Lycium barbarum polysaccharide on kidneys in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 87(9), 711-719. doi: 10.1139/y09-068.
- Zhou, B., Xia, H., Yang, L., Wang, S., Sun, G. 2021. The effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the glucose and lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Nutr.* (online published July 2, 2021) doi: 10.1080/07315724.2021.192599634213407.

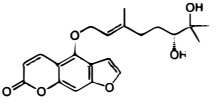
Greyfurt
Citrus paradisi Macfad.

Greyfurt (*Citrus paradisi* Macfad.; Grapefruit), Rutaceae familyasına kayıtlı bir narenciye bitkisidir. Büyük, toparlak yassı ve bol sulu meyveleri vardır. Greyfurt, ilk olarak 18'inci yüzyılda pomelo ve portakalın melezlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Üzüme benzer şekilde salkımlar halinde yetiştiğinden ismi, İngilizce 'grape' (üzüm) ve 'fruit' (meyve) kelimesinden türetilmiştir (cdc.gov).

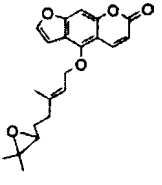
Greyfurt meyveleri iyi bir C vitamini kaynağıdır. Ayrıca potasyum ve lif açısından da zengindir. Meyveler vitamin ve minerallerin yanı sıra furanokumarinler (bergamottin, bergapten, bergaptol, 6',7'-dihidroksibergamottin, 6',7'-epoksibergamottin, 17-epoksibergamottin, geranil kumarin) ve furanokumarin dimerleri (paradisin A, B, C) ile flavonoitler (naringin, kersetin ve kemferol) taşır (Şekil 1) (Guo *ve ark.*; 2000, Ho *ve ark.;* 2000, Hung *ve ark.*, 201;, Kane *ve* Lipsky, 2000; Mertens-Talcott *ve ark.*; 2006, Williamson *ve ark.,* 2009).



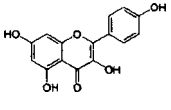
Bergamottin



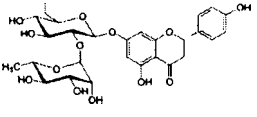
6',7'-Dihidroksibergamottin



6',7'-Epoksibergamottin



Naringenin



Naringin

Şekil 1. Greyfurt (*Citrus paradisi* Macfad.) meyvesinde bulunan bazı önemli bileşikler

Greyfurt suyunun geniş tüketimi sadece tadına ve besleyici değerine atfedilemez. Aslında kullanımındaki önemi, greyfurt suyunun ateroskleroti k plak oluşumunu azalttığını ve meme kanseri hücre proliferasyonu ile meme hücresi tümörijenezini inhibe ettiğini öne süren tıbbi araştırmalardan kaynaklanmaktadır (Guthrie *ve* Carol, 1998; So *ve ark.* 1996). Greyfurt suyu geleneksel olarak antioksidan, antiseptik, aperatif, kardiyotonik, detoksik, hipokolesterolemik ve yatıştırıcı etkilerinin yanında iştahsızlık, iyi huylu prostat büyümesi, kanser (meme, kolon, prostat, akciğer, cilt ve boğaz), mantar (*Candida*), soğuk algınlığı, diyabet, dizüri, yüksek kolesterol, enfeksiyon, uykusuzluk, mikobakteri, mikoz ve sinirlilik gibi hastalıklarda da etkilidir (Kiani *ve* Imam, 2007).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Greyfurtun potansiyel sağlık yararları, ilaçlar ile greyfurt ve greyfurt suyu arasındaki etkileşimler nedeniyle gölgede kalmıştır. Greyfurt ile ilaçlar arasındaki etkileşim, bir rastlantı sonucunda kalsiyum kanal blokörü etkili felodipin maddesini içeren bir ilacı (Plendil) kullanan ve bu dönemde greyfurt suyu da tüketen hastalarda felodipin plazma konsantrasyonlarının normal düzeyden daha yüksek olduğunun gözlenmesi ile anlaşılmıştır (Bailey *ve ark.,* 1989). Bu bulgudan sonra ilaçlar ile greyfurt, greyfurt meyve suyu ve greyfurt içeren ürünler arasındaki etkileşimleri araştırmak amacıyla çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* araştırma yapılmış ve bulgular klinikte elde edilen veriler ile desteklenmeye çalışılmıştır. Yayınlanmış greyfurt suyu ve greyfurt ürünü-ilaç etkileşimlerinin çoğu, bu etkileşimlerin ağırlıklı olarak bağırsaktaki sitokrom-P450 (CYP 450) izoenzimleri üzerinden yürüyen bir mekanizma ile gerçekleştiğini işaret etmektedir. Ayrıca ilaçların metabolizasyonunda etkin olan P-glikoprotein (P-gp) ile organik anyon taşıyıcı polipeptitlerin (OATP'ler) inhibisyonunun da greyfurt-ilaç etkileşmeleri konusunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ilaçlar ile greyfurt ve greyfurt meyve suyu arasındaki etkileşimlere meyvelerde ve meyve suyunda bulunan furanokumarinlerin neden olduğu anlaşılmıştır. Furanokumarinler ilaçların metabolizasyonunda rol alan sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerini ve özellikle CYP3A4 izoenzimini mide-bağırsak kanalında ve ağırlıklı olarak da ince bağırsakta geri dönüşümsüz olarak baskılarlar. Bu nedenle greyfurt ve greyfurt suyu, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2A6 izoenzimleri

başta olmak üzere bir seri izoenzimi, ağırlıklı olarak bağırsak duvarında güçlü bir şekilde inhibe eder. Dolayısı ile bu enzimler aracılığı ile metabolize olan ilaçların biyoyararlanımları ve kandaki düzeyleri değişir. (Bailey, 2010; Bailey *ve ark.*, 2013; Bressler, 2006; Fukuda *ve ark.*, 1997a,b; Girennavar *ve ark.*, 2006; Greenblatt *ve ark.*, 2003; Guo *ve ark.*, 2000; Hare *ve* Elliot, 2003; Kane *ve* Lipsky, 2000; Kiani *ve* Imam, 2007; Lin *ve ark.*, 2005; Mallhi *ve ark.*,2015; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006; Schmiedlin-Ren *ve ark.*, 1997; Seden *ve ark.*, 2010).

Furanokumarinler bütün meyvede, taze sıkılmış meyve suyunda, dondurulmuş konsantre greyfurt formlarında ve greyfurt marmelatında bulunurlar. Bu nedenle ilacın alımı sırasında bir bütün meyvenin veya bir bardak (200 mL) greyfurt suyunun ya da bir greyfurt ürününün tüketimi sonucunda CYP3A4 izoenzimi belirgin bir şekilde baskılanır, ilaç metabolize olamaz. Dolayısı ile ilacın yıkımı azalır ve kandaki miktarı artar. Bunun sonucunda da aşırı dozda ilaç kullanılmış olur ve organizmada birtakım istenmeyen yan etkiler ortaya çıkar. Meyvede bulunan flavonoitlerden naringin sitokrom P450 izoenzimlerini etkilemediği halde, bu maddenin hidrolizi ile oluşan naringenin CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimlerini inhibe eder. Dolayısı ile greyfurt ürünleri ile ilaçlar arasındaki etkileşimde naringeninin de etkili olduğu düşünülmüştür. Ancak bu konuda yapılan klinik çalışmalarda greyfurt-ilaç etkileşiminde naringeninin rolü tam olarak açıklanamamıştır (Agosti *ve ark.*, 2012; Bailey, 2010; Edgar *ve ark.*, 1992; Edwards *ve ark.*, 1999; Edwards *ve* Bernier, 1996; Fuhr *ve ark.*, 1993; Mertens-Talbott *ve ark.*; 2006, Williamson *ve ark.*; 2009).

Greyfurt-ilaç etkileşimleri konusunda yapılan çalışmalar greyfurt meyvesinin, meyve suyunun ve greyfurt ürünlerinin P-glikoprotein (P-gp) ve organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP) gibi taşıyıcı sistemler üzerinde de etkileşim gösterdikleri ve bu yolla bazı ilaçların metabolizasyonunu değiştirebildiklerini göstermektedir. CYP izoenzimlerinin aksine, greyfurt suyu bileşenleri tarafından taşıma proteinlerinin inhibisyonu rekabetçidir ve nispeten kısa ömürlüdür. Greyfurt bileşenlerinin inhibitör potansiyellerini esas olarak karaciğerde değil-bağırsaklarda uyguladığı düşünülse de, çalışmalarda bazı ilaçların (örn. triazolam, atorvastatin, oksikodon) eliminasyon yarı ömürlerinde önemli artışlar gözlenmiştir. Bu durumda uzun süreli veya düzenli greyfurt suyu veya greyfurt tüketimini takiben greyfurt bileşenlerinin karaciğerde etkili ola-

bilecekleri de düşünülmüştür. Ancak çalışmalar bu etkileri saptamak ve ölçmek için yeterli olmamıştır. Bu arada P-gp'nin, genellikle CYP3A4 izoenziminin etkisiyle örtüşen bir substrat özgüllüğüne sahip olduğu da unutulmamalıdır. Dolayısı ile P-gp substratı olan bir ilaç aynı zamanda CYP3A4 izoenziminin de substratıysa, bu durumda greyfurt-ilaç etkileşimine P-gp'nin katkısının belirlenebilmesi oldukça zor olabilir. Benzer bir durum hem P-gp hem de OATP substratı olan ilaçlar için de geçerlidir (Bailey, 2010, Bailey *ve* Dresser, 2004; Dresser *ve ark.*, 2002; Eagling *ve ark.*, 1999; Glaeser *ve ark.*, 2007; Greenblatt *ve ark.*, 2001; Kane *ve* Lipsky, 2000; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006; Satoh *ve ark.*, 2005; Schmiedlin-Ren *ve ark.*, 1997; Seden *ve ark.*, 2010; Spahn-Langguth *ve* Langguth, 2001; Tian *ve ark.*, 2002; Wang *ve ark.*, 2001).

Bazı çalışmalar, greyfurt-ilaç etkileşimleri üzerinde sülfotransferaz ve esteraz enzimlerinin inhibisyonunun da rol oynayabileceğine ve bu enzimlerin substratları olan ilaçların da (bronkodilatör ilaçlar, enalapril, lovastatin vb.) greyfurt suyu ile birlikte alındıklarında metabolizasyonlarının değişebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte bu etkileşimlerin önemi ve klinik olarak nasıl etki edecekleri tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Seden *ve ark.*, 2010).

Greyfurtun CYP3A4 izoenzimini baskılayıcı etkisi, P-gp ve OATP ile etkileşimi sürekli olduğu için meyveyi veya meyve suyunu ya da bir greyfurt ürününü tükettikten sonra zaman geçse de ilaçlarla etkileşim görülmeye devam eder (Takanaga *ve ark.*, 2000). Bu nedenle tüm tedavi boyunca greyfurt meyvesini, greyfurt suyunu veya konsantre greyfurt ürünlerini tüketmekten kaçınmak gerekir. Bununla birlikte hasta greyfurt ürünlerini tüketmeye devam etmek isterse, bu durumda greyfurt ile etkileşim potansiyeli olmayan alternatif bir ilacın reçete edilmesi uygun olur (Bailey *ve ark.*, 1998, 2000; Bailey *ve* Dresser, 2004; Edgar *ve ark.*, 1992; Huang *ve ark.*, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Kiani *ve* Imam, 2007; Lundahl *ve ark.*, 1995; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006; Peyanus *ve ark.*, 2007; Takanaga *ve ark.*, 2000; Zaidenstein *ve ark.*, 2001).

Greyfurt ve greyfurt ürünleri ile etkileşen ilaçlar ve olası etkileri Tablo 1'de verilmiştir. Tabloda bazı ilaçların greyfurt ile etkileşimi konusunda birbiri ile çelişen ifadelere rastlanacaktır (örn. greyfurt-astemizol, greyfurt-pravastatin, greyfurt-siklosporin). Bu durum ilacın dozu, ilacın kişideki biyoyararlanım düzeyi, kişinin o dönemde kullandığı başka ilaçların varlığı, uygulanan testlerin farklılığı gibi pek çok değişik nedenle ortaya

çıkmış olabilir. Bu konuda yapılmış tüm çalışmaları okuyucuya sunabilmek açısından tabloda bu tip çelişkili sonuçlara da yer verilmiştir.

Ağız yoluyla (oral yol) alınan ilaçlar mide-bağırsak kanalından emilimleri sonrasında sistemik dolaşıma geçmeden önce karaciğer ve bağırsak duvarından geçerken çeşitli biyotransformasyon tepkimeleri sonrasında etki kaybına uğrarlar (ilk geçiş etkisi). Ayrıca ilacın farmasötik formuna (çözelti, kapsül, tablet) bağlı olarak da biyoyararlanımı düşer. Diğer taraftan ilacın bileşiminde yer alan etken ve yardımcı maddelerin yapısal farklılıkları, saflık ve kalite düzeyleri de biyoyararlanımlarının farklılaşmasına neden olur. Bu nedenle hazırlanan tabloda yer alan kaynaklarda ilacın biyoyararlanım düzeyi belirtilmişse, bu bulgu da tabloda verilmiştir.

Greyfurt ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Greyfurt (*Citrus paradisi* Macfad.) ve greyfurt ürünleri ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Parasetamol (Asetaminofen)	İlacın kandaki düzeyi artar	İlaç etkinliğinde azalma	Agosti *ve ark.*, 2012; Dasgupta *ve ark.*, 2008
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Fentanil (oral)	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Solunum depresyonu	Bailey *ve ark.*, 2013

Metadon	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	Solunum depresyonu, tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Benmebarek *ve ark.*, 2004; Maskalyk, 2002
Oksikodon	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Solunum depresyonu	Bailey *ve ark.*, 2013
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Astemizol	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Forte, 2001
	İlacın kandaki düzeyi artabilir	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler görülebilir	Bailey *ve ark.*, 1998; Krstenansky *ve* Cluxton, 1987
Desloratadin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	EKG'de çok anlamlı olmayan değişiklikler görülebilir	Banfield *ve ark.* 2002; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006
Difenhidramin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	İlacın etkisinde azalma	Tassaneeyakul *ve ark.*, 2000; Veronese *ve ark.*, 2003
Feksofenadin	İlacın kandaki düzeyi azalır	EKG'de çok anlamlı olmayan değişiklikler	Bailey, 2010; Banfield *ve ark.* 2002; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006; Shimomura *ve ark.*, 2018

Terfenadin	İlacın kandaki düzeyi artar	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize ölümcül kardiyak aritmiler ve kalpte yavaşlama, kardiyak metabolit birikimi	Bailey *ve ark.*, 1998; Kane *ve* Lipsky, 2000; Maskalyk, 2002; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Eritromisin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Klaritromisin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Maskalyk, 2002
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmunsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Böbrek ve/veya karaciğerde hasar, bağışıklık sisteminin baskılanması, serebral toksisite	Bailey *ve ark.*, 2013; Dahan *ve* Altman, 2004; Edwards *ve ark.*, 1999; Hollander *ve ark.*, 1995; Ioannides-Demos *ve ark.*, 1997; Maskalyk, 2002; Stump *ve ark.*, 2006;-Adrianus *ve ark.*, 1995
Sirolimus	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite), böbreklerde hasar	Bailey *ve ark.*, 2013

Takrolimus	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Böbrek ve/veya karaciğerde hasar, bağışıklık sisteminin baskılanması (immünosüpresyon)	Bailey *ve ark.*, 2013; Maskalyk, 2002
Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar (Antiemetikler)			
Aprepitant	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Baş ağrısı, uyuşukluk	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Alfentanil	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Solunum depresyonu	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Amitriptilin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Vandel *ve ark.*, 1999
Buspiron	İlacın kandaki düzeyi artar (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Başdönmesi, sedasyon	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Fluvoksamin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Biyoyaralanım düzeyi bilinmiyor)	Ruh halinde değişiklik	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Klomipramin	İlacın kandaki düzeyi artar	Uyuşukluk, solunum depresyonu	Kane *ve* Lipsky, 2000; Maskalyk, 2002; Oesterheld *ve* Kallepalli, 1997
Nefazodon	İlacın kandaki düzeyinde belirgin bir değişiklik olmaz	-	Say *ve ark.*, 2017

Sertralin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Baş dönmesi, uyuklama	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004
Trazodon	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Kane *ve* Lipsky, 2000
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Antitiroid İlaçlar)			
Levotiron	İlacın kandaki düzeyinde belirgin değişiklik olmaz.	-	Lilja *ve ark.*, 2005
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler)			
Metilprednizolon (oral)	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kan şekeri düzeyinde yükselme, Cushing sendromu görüntüleri	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Prednizon	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Adrianus *ve ark.* 1995; Hollander *ve ark.*, 1995; Maskalyk, 2002
Prednizolon	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Hollander *ve ark.*, 1995
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/ Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez	Herhangi bir yan etki beklenmemekle birlikte kafeinin sinirlilik, baş ağrısı ve hızlı kalp atışı (taşikardi) gibi yan etkiler yapabileceği göz ardı edilmemelidir.	Fuhr *ve ark.*, 1993; Maish *ve ark.*, 1996; webmd.com

Genel Anestezik İlaçlar			
Ketamin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Solunum depresyonu	Bailey *ve ark.*, 2013
Gut Hastalığı İlaçları			
Kolşisin	Belirtilmemiş (Biyoyaralanım düzeyi bilinmiyor)	Nötrofil sayısında düşüş (nötropeni), sinir dokusunun bozulması (nöropati)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Eplerenon	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Potasyum düzeyinde artış (hiperkalemi), ciddi aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
İyi Huylu Prostat Büyümesi İlaçları			
Silodosin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Ortostatik (postural) hipotansiyon, baş dönmesi	Bailey *ve ark.*, 2013
Tamsulosin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Ortostatik (postural) hipotansiyon, baş dönmesi	Bailey *ve ark.*, 2013
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			

Amiodaron	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, bradikardi, tiroidlerde veya akciğerlerde toksisite, karaciğer hasarı (hepatotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013; Dahan *ve* Altman, 2004; Libersa *ve ark.*, 2000; Maskalyk, 2002; Stump *ve ark.*, 2006
Dizopiramid	İlacın kandaki düzeyi artar	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	drugs.com
Dronedaron	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Kinidin	İlacın kandaki düzeyi artar (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013; Min *ve ark.*, 1996
Propafenon	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Bradikardi, iletim bozuklukları	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Libersa *ve ark.*, 2000
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi azalır (Orta düzeyde biyoyararlanım)	İlaç etkisinde azalma	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Bailey *ve* Dresser, 2004; Zaidenstein *ve ark.*, 2001
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			

Karvedilol	İlacın kandaki düzeyi artabilir	Kalbin yavaş atması (bradikardi), tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon)	Maskalyk, 2002
Nebivolol	İlacın kandaki düzeyi artar	Toksik etki meydana gelir	WHO Collaboration Center for Drug Statistics Mehhodology
Talinolol	İlacın kandaki düzeyi azalır	İlaç etkisinde azalma	De Castro *ve ark.*, 2007; Spahn-Langguth *ve* Langguth, 2001; Schwarz *ve ark.*, 2005; Willamson *ve* ark., 2009
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	İlacın kandaki düzeyi artar (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	Tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon), kalp çarpıntısı (taşikardi), periferik ödem	Bailey ve ark., 2013(apx); Christensen *ve ark.*, 2002; Kane *ve* Lipsky, 2000; Libersa, 2000; Maskalyk, 2002
	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Dahan *ve* Altman, 2004
Diltiazem	İlacın kandaki düzeyi artabilir	=	Christensen *ve ark.*, 2002
	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Dahan *ve* Altman, 2004

Felodipin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon), kalp çarpıntısı (taşikardi), kızarma, periferik ödem, baş ağrısı, miyokard enfarktüsü	Bailey *ve ark.*, 1991, 2013; Costache *ve ark.*, 2019; Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Lown, 1997; Lundahl, 1997; Malhorta, 2001; Maskalyk, 2002; Paine, 2006; Stump *ve ark.*, 2006
Isradipin	İlacın kandaki düzeyi artabilir	Baş ağrısı, düşük tansiyon (hipotansiyon), düzensiz kalp atışı (aritmi), ödem	drugs.com
Manidipin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), periferik ödem	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kalp çarpıntısı (taşikardi), düşük tansiyon (hipotansiyon), nadir vakalarda kızarma, periferik ödem, baş ağrısı, miyokard enfarktüsü	Bailey *ve ark.*, 1991; 2013; Kane *ve* Lipsky, 2000; Maskalyk, 2002; Rashid *ve ark.*, 1993; Stump *ve ark.*, 2006
	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Dahan *ve* Altman, 2004

Nikardipin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), kalp çarpıntısı (taşikardi), kızarma, periferik ödem, baş ağrısı, miyokard enfarktüsü	Bailey ve ark., 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Stump *ve ark.*, 2006; Uno *ve ark.*, 2000
Nimoldipin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon),- kalp çarpıntısı (taşikardi), kızarma, periferik ödem, baş ağrısı, miyokard enfarktüsü	Bailey ve ark., 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Fuhr, 1998; Kane *ve* Lipsky, 2000; Maskalyk, 2002; Stump *ve ark.*, 2006
Nisoldipin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), Kalp çarpıntısı (taşikardi), periferik ödem, kızarma, baş ağrısı, miyokard enfarktüsü	Bailey *ve ark.*, 1993; 1998; 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Stump *ve ark.*, 2006
Nitrendipin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon), kalp çarpıntısı (taşikardi), periferik ödem	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004
Pranidipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Düşük tansiyon (hipotansiyon), kalp çarpıntısı (taşikardi)	Dahan *ve* Altman, 2004
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (Hipotansiyon), kalp çarpıntısı (taşikardi) atrioventriküler ileti bozuklukları, tam kalp bloku	Bailey ve ark., 1998; 2013(apx); Bailey *ve* Dresser, 2004; Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000

Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi artar	Potasyum yüksekliği (hiperkalemi), kalbin yavaş atması (bradikardi)	Parker *ve ark.*, 2003
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Dasatinib	Belirtilmemiş (Biyoyaralanım düzeyi bilinmiyor)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Dosetaksel	Belirtilmemiş	Dermatolojik toksisite	Agosti *ve ark.*, 2012
Erlotinib	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Etoposid	İlacın kandaki düzeyi azalır	İlaç etkisinde azalma	Reif *ve ark.*, 2002
Everolimus	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite), böbreklerde hasar (nefrotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Imatinib	İlacın kandaki düzeyi artar (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	Kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)

Krizotinib	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Lapatinib	Belirtilmemiş	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Nilotinib	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Pazopanib	Belirtilmemiş	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013; Stanford *ve* Keating, 2010
Siklofosfamid	İlacın kandaki düzeyi azalır (Yüksek düzeyde etkileşim)	İlaç etkisinde azalma	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)

Sorafenib	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Sunitinib	Belirtilmemiş (Biyoyararlanım düzeyi bilinmiyor)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Vandetanib	Belirtilmemiş (Biyoyararlanım düzeyi bilinmiyor)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Venurafenib	Belirtilmemiş (Biyoyararlanım düzeyi bilinmiyor)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Dahan ve Altman, 2004; Yasui ve ark., 2000
Buspiron	İlacın kandaki düzeyi artar (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Baş dönmesi, psikomotor performansta azalma, yatıştırıcı etkide artış	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Lilia *ve ark.*, 1998; Maskalyk, 2002

Diazepam	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Psikomotor performansta azalma, yatıştırıcı etkide artış	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Maskalyk, 2002
Triazolam	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Psikomotor performansta azalma, yatıştırıcı etkide artış	Ameer *ve* Weintraub, 1997; Bailey *ve ark.*, 2013; Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Lilja *ve ark.*, 2000; Maskalyk, 2002
Kolesterol Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Baş ağrısı, ani kas hasarı (rabdomiyoliz), kas lifleri hastalığı (miyopati), ani böbrek hasarı, mide-bağırsak şikayetleri, karaciğer illtihaplanması	Bailey *ve ark.*, 2013; Dahan *ve* Altman, 2004; Fukazawa *ve ark.*, 2003; Grimstein *ve* Huang, 2018; Maskalyk, 2002; Sama *ve ark.*, 2019; Stump *ve ark.*, 2006
Fluvastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Lilja *ve ark.*, 1999
Lovastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Baş ağrısı, ani kas hasarı (rabdomiyoliz), kas lifleri hastalığı (miyopati), ani böbrek hasarı	Bailey *ve ark.*, 2013; Grimstein *ve* Huang, 2018; Maskalyk, 2002; Stump *ve ark.*, 2006

Pravastatin	İlacın kandaki düzeyinde belirgin değişiklik olmaz	-	Dahan *ve* Altman, 2004; Fukazawa *ve ark.*, 2003; Lilja *ve ark.* 1999; Maskalyk, 2002
	İlacın kandaki düzeyi artar	Baş ağrısı, ani kas hasarı (rabdomiyoliz), kas lifleri hastalığı (miyopati)	Bailey *ve ark.*, 2013
Rosuvastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Lilja *ve ark.*, 1999
Serivastatin	İlacın kandaki düzeyi artar	Baş ağrısı, ani kas hasarı (Rabdomiyoliz), kas lifleri hastalığı (miyopati)	Maskalyk, 2002,
Simvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Baş ağrısı, ani kas hasarı (Rabdomiyoliz), kas lifleri hastalığı (miyopati), ani böbrek hasarı	Bailey *ve ark.*, 2013; Costache *ve ark.* 2019; Dahan *ve* Altman, 2004; Grimstein *ve* Huang, 2018; Maskalyk, 2002; Stump *ve ark.*, 2006
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
İtrakonazol	İlacın kandaki düzeyi azalır	İlaç etkisinde azalma	Penzak *ve ark.*, 1999
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Omeprazol	İlacın kandaki düzeyinde belirgin değişiklik olmaz.	-	Tassaneeyakul *ve ark.*, 2002

Migren İlaçları (Ergot Alkaloidleri)			
Ergotamin	İlacın kandaki düzeyi artabilir (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Kangren, felç	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Bailey *ve* Dresser, 2004
Motilite Stimülanları			
Domperidon	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Sisaprid	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi artar Düşük düzeyde biyoyararlanım	Halüsinasyonlar ve uyku hali	Bailey *ve ark.*, 2013
Parazit ve Böcek İlaçları (Antihelmintik İlaçlar)			
Albendazol	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Praziquantel	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar)			

Apiksaban	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Mide-bağırsak sisteminde kanama	Bailey *ve ark.*, 2013
Rivaroksaban	İlacın kandaki düzeyi artar (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	Mide-bağırsak sisteminde kanama	Bailey *ve ark.*, 2013
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Klopidogrel	İlacın kandaki düzeyi azalır (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	İlaç etkisinde azalma	Bailey *ve ark.*, 2013; Bailey *ve* Dresser, 2004; Holmberg *ve ark.*, 2014
Silostazol	Belirtilmemiş (Biyoyararlanım düzeyi bilinmiyor)	Mide-bağırsak sisteminde kanama	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Tikagrelor	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Mide-bağırsak sisteminde veya böbreklerde kanama	Bailey *ve ark.*, 2013
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	INR[(4)]'de artış gözlenebilir	Bailey *ve* Dresser, 2004; Bartle, 1999; Bodiford *ve ark.*, 2013; Demirtürk *ve* Çetin-Uyanıkgil, 2021; Norwood *ve ark.*, 2015
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			

Haloperidol	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Kane *ve* Lipsky, 2000
Lurasidon	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, ortostatik (postural) tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon), ani ve kısa bilinç ve duruş kaybı (senkop)	Bailey *ve ark.*, 2013
Ketiapin	İlacın kandaki düzeyi artar (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Baş dönmesi, uyuklama	Bailey *ve ark.*, 2013 (apx)
Pimozid	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Ziprasidon	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Maskalyk, 2002
Karbamazepin	İlacın kandaki düzeyi artar (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	Uyuşukluk, solunum depresyonu, ataksi, mide bulantısı	Dahan *ve* Altman, 2004, Garg *ve ark.*, 1998, Kane *ve* Lipsky, 2000, Maskalyk, 2002

Sıtma İlaçları (Antimalaryal İlaçlar)			
	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Artemeter	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Halofantrin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Kinin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Primakin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kemik iliğinde baskılanma (Miyelotoksisite)	Bailey *ve ark.*, 2013
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Etravirin	Belirtilmemiş (Biyoyaralanım düzeyi bilinmiyor)	Deri döküntüsü	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Indinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez.	-	Kane *ve* Lipsky, 2000
Maravirok	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Ortostatik (postural) tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon), ani ve kısa süreli bilinç ve duruş kaybı (senkop)	Bailey *ve ark.*, 2013

Nelfinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez.	-	Kane *ve* Lipsky, 2000
Rilpivirin	Belirtilmemiş (Biyoyararlanım düzeyi bilinmiyor)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Culm-Merdek *ve ark.*, 2006, Kane *ve* Lipsky, 2000
Sakinavir	İlacın kandaki düzeyi artar (Çok düşük düzeyde biyoyararlanım)	Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, anksiyete (kaygı)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Kupferschmidt *ve ark.*, 1998; Stump *ve ark.*, 2006
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları			
Budesonid (oral)	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kan şekeri düzeyinde yükselme (hiperglisemi), Cushing sendromu görüntüleri	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofilin	Teofilinin kandaki düzeyi değişmez	-	Bailey, 2010; Fuhr *ve ark.*, 1993; Maskalyk, 2002
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları			
Repaglinid	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kan şekeri düzeyinde düşüş (hipoglisemi)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Scheen, 2007

Saksagliptin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Kan şekeri düzeyinde düşüş (hipoglisemi)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaç(lar)			
Midazolam (oral)	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Psikomotor performansta azalma, yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Bailey *ve ark.*, 2013(apx); Dahan *ve* Altman, 2004; Greenblatt *ve ark.*, 2003; Kane *ve* Lipsky, 2000; Maskalyk, 2002; Veronese *ve ark.*, 2003
Nitrazepam	İlacın kandaki düzeyi artar	Yatıştırıcı etkide (sedasyonda) artış	Tanaka, 1999
Zolpidem	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Kane *ve* Lipsky, 2000
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları			
Progesteron	İlacın kandaki düzeyi artabilir	Belirtilmemiş	Maskalyk, 2002
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Erektil Disfonksiyon-İktidarsızlık İlaçları)			
Sildenafil	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, hazımsızlık, düşük tansiyon (hipotansiyon)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx), Dahan *ve* Altman, 2004, Lee *ve* Min, 2001, Maskalyk, 2002
Tadalafil	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)
Vardenafil	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Düşük tansiyon (hipotansiyon)	Bailey *ve ark.*, 2013(apx)

Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Estradiol	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	Meme kanseri riski, pıhtılaşma (trombozis)	Bailey *ve ark.*, 2013
Etinilestradiol	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	Meme kanseri riski, pıhtılaşma (trombozis)	Bailey *ve ark.*, 2013
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Üriner Antispazmodikler)			
Darifenasin	İlacın kandaki düzeyi artar (Düşük düzeyde biyoyararlanım)	İdrar tutulması (idrar retansiyonu), kabızlık	Bailey *ve ark.*, 2013
Fesoterodin	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde biyoyararlanım)	İdrar tutulması (idrar retansiyonu), kabızlık	Bailey *ve ark.*, 2013
Solifenasin	İlacın kandaki düzeyi artar (Yüksek düzeyde biyoyararlanım)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler	Bailey *ve ark.*, 2013

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve greyfurt ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

SONUÇ

Greyfurtun ilaç metabolizmasını baskılayıcı etkisi esas olarak ilaç ağız yolu ile alındığında meydana gelir. İlacın parenteral olarak veya deri yolu ile uygulanması sonucunda ya çok az etkileşim olur ya da hiç etkileşim gözlenmez (Greenblatt *ve ark.*, 2001). Greyfurt ile ilaçlar arasındaki etkileşim, gastrointestinal absorbsiyon fazı sırasında greyfurtun enterik CYP3A4 izoenzimini inhibe etmesi ve/veya bağırsak-

taki taşıyıcı mekanizmanın unsurları olan P-gp ile OATP üzerindeki etkileri sonucu gerçekleşir. Greyfurt-ilaç etkileşimi ilacın sınıfına bağlı bir etkileşim olmayıp, doğrudan ilacın kendisine özgü bir etkileşimdir. Etkileşimin düzeyi ilacın ağızdan alımı sonrasındaki biyoyararlanım hızına, alınan greyfurt, meyve suyu veya greyfurt ürününün etken madde konsantrasyonuna ve miktarına, ilacın uygulama düzenine, ilacın toksisite profiline ve kişinin bağırsak enzim aktivitesine göre önemli ölçüde değişir. Dolayısı ile aynı ilacı kullanan bireyler arasında gözlenen etkileşimler kişiye göre farklı olabilir. Nitekim greyfurt-pravastatin etkileşimi ile ilgili yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi bir literatürde ilacın kandaki düzeyini artırabileceği ifade edilirken (Maskalyk, 2002) bir diğer kaynakta etkileşim olmadığı belirtilebilmektedir (Lilja *ve ark.*, 1999).

İlacın farmakokinetiği, eliminasyon mekanizması ve toksisitesi gibi konular ilaçların greyfurt ve greyfurt suyu ya da greyfurt ürünleri ile olası etkileşim riskini değerlendirirken kritik rol oynar. Bir ilacın düşük oral biyoyararlanımı varsa ve ciddi aşırı doz toksisitesi üretiyorsa, aynı anda greyfurt meyvesi veya meyve suyu ile tüketiminden kaçınılması zorunlu görünmektedir. Klinik çalışmalar, greyfurt yeme ve greyfurt suyu kullanma olasılığının yüksek olmasından dolayı ilaç etkileşimi ile ortaya çıkacak olumsuz etkilere karşı en savunmasız grubun yaşlı hastalar olduğuna işaret etmektedir. Dolayısı ile yaşlı hastalar başta olmak üzere kişilerin ilaçlarını greyfurt suyu ile almamaları; ilaçlı tedavi süresince greyfurt ürünlerini (meyve, meyve suyu ve konsantre ürünler) tüketmekten kaçınmaları gerekir (Bailey *ve ark.*, 2013; Chen *ve ark.*, 2018; Huang *ve ark.*, 2004; Kane *ve* Lipsky, 2000; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006; Saito *ve ark.*, 2005).

Narenciye türleri arasında, greyfurt (*Citrus paradisi*) meyvelerinin yanı sıra turunç (*Citrus aurantium*) ve misket limonu (*Citrus aurantifolia*) meyvelerinin ve meyve sularının da ilaçlarla etkileşim potansiyeli oldukça yüksek bulunmuştur. Tatlı portakal (*Citrus sinensis*) gibi bazı narenciye türleri ise genel olarak daha düşük bir etkileşim potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte; başta greyfurt meyvesi ve meyve suyu olmak üzere tüm narenciye meyveleri ile ilaçlar arasında oluşabilecek olumsuz etkileşimler konusunda dikkatli olunmalıdır (Chen *ve ark.*, 2018; Mertens-Talcott *ve ark.*, 2006; Veronese *ve ark.*, 2003).

Kaynaklar

- Agosti, S., Casalino, L., Bertero, G., Barsotti, A., Brunelli, C., Morelloni, S.A. 2012. dangerous fruit juice. *Am. J. Emerg. Med.* 30(1), 248.e5-8. doi: 10.1016/j.ajem.2010.08.031.
- Ameer, B, Weintraub, R.A. 1997. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin. Pharmacokinetics,* 33(2), 103-121.
- Bailey, D.G. 2010. Grapefruit and other fruit juices interactions with medicines, in: *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, (Boullata, J.I., Armenti, V.T., Eds.), 2nd ed. Humana Press, New York NY. (ISBN: 978-1-60327-363-3).
- Bailey, D.G., Arnold, J.M, Strong, H.A., Munoz, C., Spence, J.D. 1993. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 54(6), 589-594. doi: 10.1038/clpt.1993.195.
- Bailey, D.G., Dresser, G.K. 2004. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am. J. Cardiovasc. Drugs,* 4(5), 281-297.
- Bailey, D.G., Dresser, G., Arnold, J.M.O. 2013. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Can. Med. Assoc. J.* 185(4), 309-316. doi: 10.1503/cmaj.120951
- Bailey, D.G., Dresser, G., Arnold, J.M.O. 2013(apx). Appendix to Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Can. Med. Assoc. J.* 185(4), 309-316. doi: 10.1503/cmaj.120951.
- Bailey, D.G., Dresser, G.K., Kreeft, J.H., Munoz, C., Freeman, D.J., Bend, J.R. 2000. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68, 468-477. doi: 10.1067/mcp.2000.110774.
- Bailey, D.G., Malcolm, J., Arnold, J.M.O., Spence, J.D. 1998. Grapefruit juice–drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 46(2), 101-110. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00764.x.
- Bailey, D.G., Spence, J.D., Edgar, B., Bayliff, C.D., Arnold, J.M. 1989. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin. Invest. Med.* 12, 357-362.
- Bailey, D.G., Spence, J.D., Munoz, C., Arnold, J.M.O. 1991. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *The Lancet,* 337(8736), 268-269.
- Banfield, C., Gupta, S., Marino, M., Lim, J., Affrime, M. 2002. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin. Pharmacokinet.* 41(4), 311-318. doi: 10.2165/00003088-200241040-00004.
- Bartle, W.R. 1999. Grapefruit juice might still be a factor in warfarin response. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56, 676. doi: 10.1093/ajhp/56.7.676.

- Benmebarek, M., Devaud, C., Gex-Fabry, M., Powell Golay, K., Brogli, C., Baumann, P., Gravier, B., Eap, C.B. 2004. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76(1), 55-63. doi: 10.1016/j.clpt.2004.03.007.
- Bodiford, A.B., Kessler, F.O., Fermo, J.D., Ragucci, K.R. 2013. Elevated international normalized ratio with the consumption of grapefruit and use of warfarin. *SAGE Open Medical Case Reports,* 1: 2050313X13511602. doi: 10.1177/2050313X13511602.
- Bressler, R. 2006. Grapefruit juice and prescription drug interactions. *Geriatrics,* 61,12-18.
- cdc.gov/nccdphp/dnpa/5ADay/month/index.htm
- Chen, M., Zhou, S., Fabriaga, E., Zhang, P., Zhou, Q. 2018. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review.*J. Food Drug Anal.* 26, 61-71.
- Christensen, H., Åsberg, A., Holmboe, AB., Berg, K. 2002. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58(8), 515-520.
- Costache, I.I., Miron, A., Hancianu, M., Aursulesei, V., Dan Costache, A., Aprotosoaie, A.C. 2019. Pharmacokinetic interactions between cardiovascular medicines and plant products. *Cardiovasc. Ther.* Article ID. 9402781. doi: 10.1155/2019/9402781.
- Culm-Merdek, K.E., von Moltke, L.L., Gan, L., Horan, K.A., Reynolds, R., Harmatz, J.S., Court, M.H., Greenblatt, D.J. 2006. Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparison with ritonavir. *Clin. Pharmacol. Ther.* 79(3), 243-254. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.009.
- Dahan, A., Altman, H. 2004. Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability, mechanism, extent and relevance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58, 1-9.
- Dasgupta, A., Reyes, M.A., Risin, S.A., Actor, J.K. 2008. Interaction of white and pink grapefruit juice with acetaminophen (Paracetamol) *in vivo* in mice. *J. Med. Food,* 11, 795-798.
- De Castro, W.V., Mertens-Talcott, S., Derendorf, H., Butterweck, V. 2007. Grapefruit juice–Drug iInteractions: Grapefruit juice and its components inhibit P-glycoprotein (ABCB1) mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *J. Pharm. Sci.* 96(10), 2808-2817.
- Demirtürk, E., Çetin-Uyanıkgil, E.Ö. 2021. Besin, ilaç ve varfarin üçgeninde, varfarinin farmakokinetiğinin değerlendirilmesi. *Med. J. SDU/SDÜ Tıp Fak. Derg.* 28(1), 171-178. doi: 10.17343/sdutfd.732885.
- Dresser, G.K., Bailey, D.G., Leake, B.F., Schwarz, U.I., Dawson, P.A., Freeman, D.J., Kim, R.B. 2002. Fruit juices inhibit organic anion transpor-

ting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71(1), 11-20. doi: 10.1067/mcp.2002.121152.

- drugs.com/npp/grapefruit.html
- Eagling, V.A., Profit, L., Back, D.J. 1999. Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48, 543-552.
- Edgar, B., Bailey, D.G., Bergstrand, R., Johnsson, G., Regardh, C.G. 1992. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodyanmics of felodipine and its potential clinical relevance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 42, 313-317.
- Edwards, D.J., Bernier, S.M. 1996. Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sci.*, 59,1025-1030.
- Edwards, D.J., Fitzsimmons, M.E., Schuetz, E.G., Yasuda, K., Ducharme, M.P., Warbasse, L.H., Woster, P.M., Schuetz, J.D., Watkins, P. 1999. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P- glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 65(3), 237-244.
- Forte, J.S., 2001. Interactions of grapefruit juice with drugs. *The chronic*ill,* 5, 7-11.
- Fuhr, U., Klittich, K., Staib, A.H. 1993. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 35, 431-436.
- Fuhr, U., Maier-Brüggemann, A., Blume, H., Mück, W., Unger, S., Kuhlmann, J., Huschka, C., Zaigler, M., Rietbrock, S., Staib, A.H. 1998. Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 36(3), 126-132.
- Fukazawa, I., Uchida, N., Uchida, E., Yasuhara, H. 2003. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *Br.J. Clin. Pharmacol.* 57(4), 448-455.
- Fukuda, K., Ohta, T., Oshima, Y., Ohashi, N., Yoshikawa, M., Yamazoe, Y.. 1997a. Specific CYP3A4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimers as components of drug interaction. *Pharmacogenetics,* 7, 391-396.
- Fukuda, K., Ohta, F., Yamazoe, Y. 1997b. Grapefruit component interacting with rat and human P450 CYP3A: possible involvement of non-flavonoid components in drug interaction. *Biol. Pharm. Bull.* 20, 560-564.
- Garg, S.K., Kumar, N., Bhargava, V.K, Prabhakar, S.K. 1998. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64(3), 286-288. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90177-1.
- Girennavar, B., Poulose, S.M., Jayaprakasha, G.K., Bhat, N.G., Patil, B.S.

2006. Furocoumarins from grapefruit juice and their effect on human CYP 3A4 and CYP 1B1 isoenzymes. *Bioorg. Med. Chem.* 14(8), 2606-2612. doi: 10.1016/j.bmc.2005.11.039.

- Glaeser, H., Bailey, D.G., Dresser, G.K., Gregor, J.C., Schwarz, U.I., McGrath, J.S., Jolicoeur, E., Lee, W., Leake, B.F., Tirona, R.G., Kim, R.B. 2007. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 81(3), 362-370. doi: 10.1038/sj.clpt.6100056.
- Greenblatt., D.J., Patki, K.C., von Moltke, L.L., Shader, R.I. 2001. Drug interactions with grapefruit juice: an update. *J. Clin. Psychopharmacol.* 21(4), 357-359.
- Greenblatt, D.J., von Moltke, L.L., Harmatz, J.S., Chen, G., Weemhoff, J.L., Jen, C., Kelley, C.J., LeDuc, B.W., Zinny, M.A. 2003. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 74(2), 121-129. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00118-8.
- Grimstein, M., Huang, S. 2018. A regulatory science viewpoint on botanical–drug interactions. *J. Food Drug Anal.* 26 (2), 12-25.
- Ho PC, Saville DJ, Coville PF, Wanwimolruk S. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. Pharm Acta Helv. 2000 Apr;74(4):379-85. doi: 10.1016/s0031-6865(99)00062-x. on graprfruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab. Dispos.* 28, 766-771.
- Guthrie, N., Carol, K.K. 1998. Inhibition of mammary cancer by citrus flavanoids. *Adv. Exp. Med. Biol.* 439, 227-236.
- Hare, J.T., Elliott, D.P. 2003. Grapefruit juice and potential drug interactions. *Consult. Pharm.* 18, 466-472.
- Ho, P.C., Saville, D.J., Coville, P.F., Wanwimolruk, S. 2000. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharm. Acta Helv.* 74(4), 379-385. doi: 10.1016/s0031-6865(99)00062-x.
- Hollander, A.A., van Rooij, J., Lentjes, G.W., Arbouw, F., van Bree, J.B., Schoemaker, R.C., van Es, L.A., van der Woude, F.J., Cohen, A.F. 1995. The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 57(3), 318-324. doi: 10.1016/0009-9236(95)90157-4.
- Holmberg, M.T., Tornio, A., Neuvonen, M., Neuvonen, P.J., Backman, J.T., Niemi, M. Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel. *Clin. Pharmacol. Ther.* 95(3), 307-313. doi: 10.1038/clpt.2013.192.
- Huang, S.M., Hall, S.D., Watkins, P., Love, L.A., Serabjit-Singh, C., Betz, J.M., Hoffman, F.A., Honig, P., Coates, P.M., Bull, J., Chen, S.T., Kearns,

G.L., Murray, M.D. 2004. Center for Drug Evaluation and Research and Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA. Drug interactions with herbal products and grapefruit juice: a conference report. *Clin. Pharmacol. Ther.* 75(1), 1-12. doi: 10.1016/j.clpt.2003.07.002.

- Hung, W.-L., Hyuk, J., Wang, Y. 2017. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *J. Food Drug Anal.* 25(1), 71-83.
- Ioannides-Demos, L.L., Christophidis, N., Ryan, P., Angelis, P., Liolios, L., McLean, A.J. 1997. Dosing implications of a clinical interaction between grapefruit juice and cyclosporine and metabolite concentrations in patients with autoimmune diseases. *J. Rheumatol.* 24(1), 49-54.
- Kane, G.C., Lipsky, J.J. 2000. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin. Proc.* 75, 933-942.
- Kiani, J., Imam, S.Z. 2007. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr. J.* 6, 33-41.
- Krstenansky, P.M., Cluxton, R.J. 1987. Astemizole: a long-acting, nonsedating antihistamine. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 21, 947-953.
- Kupferschmidt, H.H., Fattinger, K.E., Ha, H.R., Follath, F., Krähenbühl, S. 1998. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 45(4), 355-359. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00687.x.
- Lee, M., Min, D.I. 2001. Determination of sildenafil citrate in plasma by high-performance liquid chromatography and a case for the potential interaction of grapefruit juice with sildenafil citrate. *Ther. Drug Monit.* 23, 21-26.
- Libersa, C.C., Brique, S.A., Motte, K.B., Caron, J.F., Guédon-Moreau, L.M., Humbert, L., Vincent, A., Devos, P., Lhermitte, M.A. 2000. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49(4), 373-378. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00163.x.
- Lilja, J.J., Kivistö, K.T., Backman, J.T., Lamberg, T.S., Neuvonen, P.J. 1998. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64(6), 655-660. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90056-X.
- Lilja, J.J., Kivisto, K.T., Backman, J.T., Neuvonen, P.J. 2000. Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56, 411-415.
- Lilja, J.J., Kivisto, K.T., Neuvonen, P.J. 1999. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66(2), 118-127. doi: 10.1053/cp.1999.v66.100453001.
- Lilja, J.J., Laitinen, K., Neuvonen, P.J. 2005. Effects of grapefruit juice on

the absorption of levothyroxine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 60(3), 337-341. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02433.x

- Lin, H., Kent, U.M., Hollenberg, P.F. 2005. The grapefruit juice effect is not limited to cytochrome P450(P450) 3A4: evidence for bergamotten-dependent inactivation, heme destruction, and covalent binding to protein in P450s 2B6 and 3A5. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313, 154-164.
- Lown, K.S., Bailey, D.G., Fontana, R.J., Janardan, S.K., Adair, C.H., Fortlage, L.A., Brown, M.B., Guo, W., Watkins, P.B. 1997. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.* 99(10), 2545-2553. doi: 10.1172/JCI119439.
- Lundahl, J., Regårdh, C.G., Edgar, B., Johnsson, G. 1997. Effects of grapefruit juice ingestion--pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52(2), 139-145. doi: 10.1007/s002280050263.
- Lundahl, J., Regardh, C.G., Edgar, B., Johnsson, G. 1995. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49, 61-67. doi: 10.1007/BF00192360.
- Maish, W.A., Hampton, E.M., Whitsett, T.L., Shepard, J.D., Lovallo, W.R. 1996. Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacotherapy,* 16, 1046-1052.
- Mallhi, T.H., Sarriff, A., Adnan, A.S.,Khan, Y.H., Qadir, M.,Hamzah, A.B.A., Khan, A.H. 2015. Effect of fruit/vegetable-drug interactions on CYP450, OATP and P-glycoprotein: A systematic review. *Trop. J. Pharm. Res.* 14(10), 1927-1935.
- Malhotra, S., Bailey, D.G., Paine, M.F., Watkins, P.B. 2001. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. *Clin. Pharm. Ther.* 69, 14-23.
- Maskalyk, J. 2002. Grapefruit juice: potential drug interactions. *Can. Med. Assoc. J.* 167(3), 279-280.
- Mertens-Talcott, S.U., Zadezensky, I., De Castro, W.V., Butterweck, V., Derendorf, H. 2006. Drug interactions of grapefruit and other citrus—what have we learned? in: *Herbal Supplements-Drug Interactions* (Lam, Y.W.F., Huang, S.-M., Hall, S.D., Eds.), Taylor & Francis Group, LLC, New York NY. (ISBN: 978-0-8247-2538-9).
- Min, D.I., Ku, Y.M., Geraets, D.R., Lee, H. 1996. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 36, 469-476.
- Norwood, D.A., Parke, C.K., Rappa, L.R. 2015. A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions. *J. Pharm. Prac.* 28(6), 561-571.

- Oesterheld, J., Kallepalli, B.R. 1997. Grapefruit juice and clomipramine: shifting the metabolic ratios. *J. Clin. Psychopharmacol.* 17, 62-63.
- Paine, M.F., Widmer, W.W., Hart, H.L., Pusek, S.N., Beavers, K.L., Criss, A.B., Brown, S.S., Thomas, B.F., Watkins, P.B. 2006. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(5), 1097-1105. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1097.
- Parker, R.B., Yates, C.R., Soberman, J.E., Laizure, S.C. 2003. Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacother.* 23, 979-987.
- Penzak, S.R., Gubbins, P.O., Gurley, B.J., Wang, P.L., Saccente, M. 1999. Grapefruit juice decreases the systemic availability of itraconazole capsules in healthy volunteers. *Ther. Drug Monit.* 21(3), 304-309. doi: 10.1097/00007691-199906000-00009.
- Peynaus, D., Charpiat, B., Vial, T., Gallavardin, M., Ducerf, C. 2007. Tacrolimus severe overdosage after intake of masked grapefruit in orange marmalade. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63, 721-722.
- Rashid, J., McKinstry, C., Renwick, A.G., Dirnhuber, M., Waller, D.G., George, C.F. 1993. Quercetin, an *in vitro* inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 36(5), 460-463. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb00396.x.
- Reif, S., Nicolson, M.C., Bisset, D., Reid, M., Kloft, C., Jaehde, U., McLeod, H.L. 2002. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58(7), 491-494. doi: 10.1007/s00228-002-0495-9.
- Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Matsumoto, M., Urano, T., Hasegawa, R. 2005. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Saf.* 28, 677-694.
- Sama, V., Pagilla, B., Chiluka, R., Alvala, R., Pola, R.K., Mullangi, R. 2019. Bioenhancing effects of naringin on atorvastatin. *ADMET DMPK* 7, 174-182. doi:10.5599/admet.647.
- Satoh, H., Yamashita, F., Tsujimoto, M., Murakami, H., Koyabu, N., Ohtani, H., Sawada, Y. 2005. *Citrus* juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab. Dispos.* 33(4), 518-523. doi: 10.1124/dmd.104.002337.
- Say, A., Ayar, A., Çakir, D. 2017. Interaction between grapefruit juice and drugs. *Acta Phys. Pol. A,* 132, 1030-1031.
- Scheen, A.J. 2007. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin. Pharmacokinet.* 46(2), 93-108.

- Schmiedlin-Ren, P., Edwards, D.J., Fitzsimmons, M.E., He, K., Lown, K.S., Woster, P.M., Rahman, A., Thummel, K.E., Fisher, J.M., Hollenberg, P.F., Watkins, P.B. 1997. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab. Dispos.* 25(11), 1228-1233.
- Schwarz, U.I., Seemann, D., Oertel, R., Miehlke, S., Kuhlisch, E., Fromm, M.F., Kim, R.B., Bailey, D.G., Kirch, W. 2005. Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77(4), 291-301. doi: 10.1016/j.clpt.2004.11.111.
- Seden, K., Dickinson, L., Khoo, S., Back, D. 2010. Grapefruit-drug interactions. *Drugs,* 70(18), 2373-2407.
- So, F.V., Guthrie, N., Chambers, A.F., Moussa, M., Carol, K.K. 1996. Inhibition of human cancer cell proliferation and delay of mammary cell tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutr. Cancer*, 26, 167-181.
- Spahn-Langguth, H., Langguth, P. 2001. Grapefruit juice enhances intestinal absorption of the P-glycoprotein substrate talinolol. *Eur. J. Pharm. Sci.* 12(4), 361-367.
- Stanford, M., Keating, G.M. 2010. Pazopanib, in advanced renal cell carcinoma. *Biodrugs,* 24(5), 279-286.
- Stump, A.L., Mayo, T., Blum, A. 2006. Management of grapefruit-drug interactions. *Am. Fam. Physician,* 74, 605-608.
- Takanaga, H., Ohnishi, A., Murakami, H., Matsuo, H., Higuchi, S., Urae, A., Irie, S., Furuie, H., Matsukuma, K., Kimura, M., Kawano, K., Orii, Y., Tanaka, T., Sawada, Y. 2000. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67(3), 201-214. doi: 10.1067/mcp.2000.104215.
- Tanaka, E. 1999. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J. Clin. Pharm. Ther.* 24, 347-355.
- Tassaneeyakul, W., Guo, L.Q., Fukuda, K., Ohta, T., Yamazoe, Y. 2000. Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Arch. Biochem. and Biophys.* 378(2), 356-363. doi:10.1006/abbi.2000.1835.
- Tassaneeyakul, W., Tassaneeyakul, W., Vannaprasaht, S., Yamazoe, Y. 2002. Formation of omeprazole sulphone but not 5-hydroxyomeprazole is inhibited by grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49, 139-144.
- Tian, R., Koyabu, N., Takanaga, H., Matsuo, H., Ohtani, H., Sawada, Y. 2002. Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. *Pharm. Res.* 19(6), 802-809.
- Uno, T., Ohkubo, T., Sugawara, K., Higashiyama, A., Motomura, S., Ishi-

zaki, T. 2000. Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nicardipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56(9-10), 643-649. doi: 10.1007/s002280000235.

- Vandel, P., Regina, W., Reix, I., Vandel, S., Sechter, D., Bizouard, P. 1999. Faut-il contre-indiquer le jus de pamplemousse? Une approche en psychiatrie [Grapefruit juice as a contraindication? An approach in psychiatry]. *Encephale,* 25(1), 67-71.
- Veronese, M.L., Gillen, L.P., Burke, J.P., Dorval, E.P., Hauck, W.W., Pequignot, E., Waldman, S.A., Greenberg, H.E. 2003. Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice. *J. Clin. Pharmacol.* 43(8), 831-839. doi: 10.1177/0091270003256059.
- Wang, E.J., Casciano, C.N., Clement, R.P., Johnson, W.W. 2001. Inhibition of P-glycoprotein transport function by grapefruit juice psoralen. *Pharm. Res.* 18(4), 432-438. doi: 10.1023/a:1011089924099.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-946/grapefruit
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology: https://www.whocc.no.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Yasui, N., Kondo, T., Furukori, H., Sunao, K., Tadashi, O., Tsukasa, U., Takako, O., Kazunobu, S., Koichi, O. 2000. Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology,* 150, 185-190.
- Zaidenstein, R., Soback, S., Gips, M., Avni, B., Dishi, V., Weissgarten, Y., Golik, A., Scapa, E. 2001. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther. Drug Monit.* 23(4), 369-373. doi: 10.1097/00007691-200108000-00008.

Hatmi
Althaea officinalis L.

Hatmi (*Althaea officinalis* L., Marshmallow), Malvaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Anadolu'da, Avrupa'da ve Asya'nın batısında yaygın olarak bulunur (Baytop, 2021; Zeybek *ve* Haksel, 2011). Hatminin yapraklarından ve yıkanmış köklerinden drog olarak yararlanılsa da yapraklarından ziyade kökleri drog olarak kullanılır (Basch *ve ark.*, 2003; Demirezer *ve ark.*, 2022; Sağlam, 2007; Zeybek *ve* Haksel, 2011).

Kök ve yapraklarda yüksek oranda müsilaj bulunur. Müsilaj, ramnogalakturonan yapısında heteropolisakkaritik bir yapıya sahiptir ve (1→4)-[O-β-(D-glukopiranoziluronik asit)-(1→3)]-O-α-(D-galaktopiranoziluronik asit)-(1→2)-O-α-L-ramnopiranoz ana yapısı gösterir. Müsilajın hidrolizi ile L-ramnoz, D-galaktoz, D-galakturonik asit ve D-glukuronik asit (3:2:3:3) elde edilir. Bitkinin yapraklarında ayrıca şekerler, pektin, fenolik asitler (kafeik, p-kumarik, ferulik asitler), flavonoitler yer alırken, köklerde tanen bulunur.

Müsilaj miktarı mevsime bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden, kökler müsilajın en yüksek oluştuğu dönem olan kış aylarında toplanır.

Hatmi geleneksel olarak kuru öksürükte, ağız ve mide iltihapları ile peptik ülserde kullanılır. Antimikrobiyal ve antienflamatuvar özelliklerine bağlı olarak haricen yaraları kapatıcı olarak yararlanılır (Blumenthal ve Busse, 1998). Kökleri, kuru öksürükte ve buna bağlı olarak ağız-boğazda oluşan tahrişin giderilmesinde, astım ve bronşitte ayrıca mide-bağırsak şikayetlerinde ve sistitte çay, sulu sıvı ve kuru ekstreleri ile şurup şeklinde hazırlanan formülasyonlarda kullanılır. Kökler diüretik ve kan glukoz düzeyini azaltıcı, kanamayı artırıcı etkilere de sahiptir (Basch ve ark., 2003; Demirezer ve ark., 2022; Sağlam, 2007; Zeybek ve Haksel, 2011). Haricen yara iyileştirici olarak toz edilmiş yapraktan %5 oranında baz krem ile hazırlanan pomatları halinde kullanılır. 1 g drogtan 120 mL su ile hazırlanan gargaralarından ağız-boğaz tahrişlerinde yararlanılır (drugs.com).

Drogların dahili ve harici etkilerinden sorumlu olan müsilaj, oral yolla birlikte alındığı ilaçların midede emilimini azaltacağından hatmi kullanımı ile ilaç alımları arasında en az bir saat, tercihen 2 saat olmalıdır. Olası alerjik reaksiyonlar nedeniyle aşırı duyarlı kişilerde ve 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Genellikle iyi tolere edilen bir bitki olmakla beraber hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmez (Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monographs, 2016; reference.medscape.com; rxlist.com; titck. gov.tr; webmd.com; WHO Monographs, 2002).

Hatmi köklerinden hazırlanan bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanılmaları durumunda; köklerde bulunan müsilajın mide cidarını kaplamasından dolayı ilaçların absorpsiyon ve biyoyararlanımlarının azalacağı ve farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin meydana geleceği gözardı edilmemelidir. Hatmi kökleri antidiyabetikler ile birlikte alındığında hipoglisemi riski oluşabilir (drugs.com).

Hatmi yapraklarının antibakteriyel ve yara iyileştirici etkileri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, yapraklardan hazırlanan sulu etanollü ekstrenin *in vitro* olarak dilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile bazı Gram (-) (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ve Gram (+) (*Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes*) mikroorganizmalar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Referans olarak penisilin ve siprofloksasin antibiyotiklerinin kullanıldığı bu araştırmada, ekstrenin Gram (-) mikroorganizmalara etkisiz, Gram (+) mikroorganizmalara etkili olduğu belirlenmiştir (Rezaei *ve ark.*, 2015).

Köklerin metanollü ekstresinin *Staphylococcus aureus*, *S. agalactia* ve *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* üzerindeki etkileri incelenmiş ve Gram (-) bakterilerde daha etkili olduğu belirlenmiştir (Zarei *ve ark.*, 2013). Arshad *ve ark.* tarafından yapılan bir *in vivo* çalışmada köklerin metanol ekstresinin metisiline dayanıklı *Staphylococcus aureus* (MRSA), KY698020 suşu ile enfekte olmuş hastalardan alınan bakteri filtratının 42 fareye 7 gün süre ile 200 mg/kg dozda *i.p.* olarak verilmesi sonucu ekstrenin kontrol grubuna göre etkisiz olduğu tespit edilmiştir (Arshad *ve ark.*, 2017).

Sulu etanollü kök ekstresinin, sıçanlarda kesik yapılarak oluşturulan yaralara 21 gün süre ile sürüldüğü ve çinko oksit içeren krem ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6 gün sonra ekstrenin sürüldüğü yerde epitelizasyonun kontrol ve çinko oksitli kreme göre belirgin bir şekilde

başladığı tespit edilmiştir (Rezaei *ve ark.*, 2015). Köklerden hazırlanan sulu ekstre kullanılarak *Leishmania tropica, L. major* ve *L. infantum* ile enfekte olan 171 hasta üzerinde meglumin antimoniat ile karşılaştırmalı olarak 6 hafta süre ile yapılan bir klinik çalışmada, sulu ekstrenin sürüldüğü yerde epitelizasyonun %74,4, meglumin antimoniat sürülen yerde ise %27,1 oranında görülmesi, sonucun ekstrenin hem antibakteriyel hem de antienflamatuvar etkilerinden kaynaklandığını göstermiştir (Zerehsaz *ve ark.*, 1999).

Althaea officinalis köklerinden izole edilen ramnogalakturonan tipindeki müsilajın 25 mg ve 50 mg/kg dozlarının antitussif etkileri sitrik asit ile öksürük nöbetleri oluşturulan kobaylarda 10 mg/kg kodein ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Verilen müsilajın 1, 2 ve 5'inci saatlerde öksürük nöbetlerini azalttığı ve kodeine oranla belirgin olarak görülen sonucun müsilajın 5-Hidroksitriptamin antagonisti etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Sutovká *ve ark.*, 2009; Müller-Limmron *ve* Fröhlich, 1980). Bir diğer araştırmada narkotik olmayan antitussif bir bileşik olan prenoksdiazin ile kök ekstresi ve müsilaj karşılaştırmalı olarak kedilerde incelenmiştir. Kedilere 100 mg/kg kök ekstresi ve 50 mg/kg müsilaj ile 30 mg/kg prenoksdiazin ağız yoluyla verildiğinde, müsilaj ve kök ekstresinin öksürük nöbetlerine prenoksdiazinden daha etkili ve müsilajın da kök ekstresine göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir (Nosál'ova *ve ark.*, 1992). Köklerin sulu ekstresinin şurup ve pastil formülasyonları 822 kuru öksürük şikayeti olan hastaya 7 gün süre ile verildiğinde, öksürük belirtilerinin ortadan kalktığı görülmüştür (Mahboubi, 2020). Tansiyon düşürücü ilaçlardan ACE-inhibitörlerinin kullanımı sırasında oluşan öksürüklerde 40 mg/kg kök ekstresinden günde 3 kez verilen 20 damlanın 4 hafta sonra spirometre ile yapılan ölçümlerde, öksürük skorlarının 2,66±0,95'ten 1,23±1 değerine düştüğü belirlenmiştir (Rouhi *ve* Ganji, 2007). Köklerin sulu ekstresinden hazırlanan pastillerin, içerdiği müsilajın farenkste bir tabaka oluşturarak öksürükten meydana gelen tahrişleri giderdiği de görülmüştür (Benbassat, *ve ark.*, 2013). Köklerinin sulu ekstresi topik steroitler ile birlikte yaralara sürüldüğünde antienflamatuvar etkinin arttığı belirlenmiştir (drugs.com).

Althaea officinalis kök ve yapraklarından elde edilen müsilajların kan şekeri düşürücü (hipoglisemik) etkisini incelemek üzere yapılan bir çalışmada, müsilajlar 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarda *i.p.* yolla farelere ve-

rilmiştir. 7 saat sonra kan glukoz değeri 10 mg/kg doz için %79, 30 mg/kg dozda %72 ve 100 mg/kg dozda %54; 24 saat sonraki ölçümlerde ise 10 mg/kg dozda %98, 30 mg/kg dozda %86 ve 100 mg/kg dozda %62 olarak ölçülmüş ve belirgin bir hipoglisemik etkinin varlığı gösterilmiştir. (Tomoda *ve ark.*, 1987).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Hatmi droglarının ilaç metabolize edici enzimler (Sitokrom P450) ve ilaç taşıyıcı proteinler üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte hatminin ilaçlarla farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimi ile ilgili çok az sayıda çalışma olduğu gözlenmiştir. Hatminin, içerdiği müsilaj nedeniyle bir grup ilaçla etkileşimi görülse de bazı ilaçların (örn. ACE inhibitörleri) yan etkilerini önleyici etkileri de oluşmuştur (Rouhi *ve ark.*, 2007).

Hatmi ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hatmi (*Althea officinalis* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Gentamisin	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlaç etkisinde azalma	drugs.com
Endokrin Sistem İlaçları / Glukokortikoitler			
Glukokortikoitler (İlaç ismi verilmemiş)	Aditif etkileşim	İlaç etkisinde artma	drugs.com
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları/Haşimato İlaçları)			

Levotiroksin	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlaç etkisinde azalma	rxlist.com
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Lityum	İlacın atılımında azalma	Lityum toksisitesi	drugs.com; webmd.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları / İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	drugs.com; rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları / Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Gliburid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	rxlist.com
Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	rxlist.com
Glipizid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	rxlist.com
Klorpropamit	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	rxlist.com
Pioglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	rxlist.com
Rosiglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme (hipoglisemi) riski	rxlist.com
Topikal Kortikosteroitler			
Topik kortikosteroitler (İlaç ismi verilmemiş)	Aditif etkileşim	İlaç etkisinde artma	drugs.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

SONUÇ

Althaea officinalis L. kökleri ve yaprakları drog olarak kullanılmaktadır. Ancak köklerden yararlanım daha fazladır. Kökler yüksek oranda müsilaj içerdiğinden antimikrobiyal, antioksidan ve antienflamatuvar etki gösterirler. Bu etkileri nedeniyle kuru öksürük ve boğazdaki tahrişleri iyileştirmek amacıyla kullanılırlar. Kökler aynı zamanda serum glukoz düzeylerini düşürücü ve kan sulandırıcı etkilere de sahiptir.

Muhtemel alerjik reaksiyonlar nedeniyle aşırı duyarlı kişiler tarafından kullanılmamalıdır. Genellikle iyi tolere edilen bir bitki olmakla beraber hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılması önerilmez. Ayrıca 6 yaşın altındaki çocuklarda da kullanılmamalıdır. Ameliyatlardan iki hafta önce hatmi preparatlarının tüketimine son verilmelidir.

Drogların bileşiminde bulunan müsilaj, ilaçların absorpsiyonunu azaltacağından, ilaçların biyoyararlanımları ve beklenen tedavi edici etkileri azalacaktır. Özellikle lityum türevlerini kullanan kişilerde lityum atılımının azalması lityum toksisitesine neden olabilecektir. Antidiyabetik ilaçların da etkilerinin artabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle hatmi preparatlarının kullanımı ile ilaç alımları arasında en az 1, tercihen 2 saat ara olmalıdır.

Kronik hastalığı olan kişilerin ilaçları ile birlikte belirtilen amaçlarla hatmi droglarını içeren bitkisel ürünleri almaları durumunda; ilaçların tedavi dozlarında değişikliklere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- Arshad, N., Mehreen, A., Liaqat, I., Arshad, M., Afrasiab, H. 2017. *İn vivo* screening and evaluation of four herbs against MRSA infections. *BMC Complement. Altern. Med.* 17(1), 498. doi: 10.1186/s12906-017-2001-z.
- Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Vora, M. 2003. Marshmallow (*Althaea officinalis* L.) monograph. *J. Herb. Pharmacother.* 3(3), 71-81.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146 -86-9).
- Benbassat, N., Kostova, B., Nikolova, I., Rachev, D. 2013. Development and evaluation of novel lozenges containing marshmallow root extract. *Pak. J. Pharm. Sci.* 26(6), 1103-1107.
- Blumenthal, M., Busse, W.R. (editors). 1998. *Comission E Monographs: The Complete German Comission E Monographs:* Therapeutic Guide to Herbal Medicines. 1st ed., American Botanical Council, Texas (TX). (ISBN: 978-0965555500).

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- drugs.com/drug-interactions/marshmallow -index.html
- EMA Monographs. 2016. EMA/HMPC/436680/2015. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Althaea officinalis* L., radix Final.
- Mahboubi, M. 2020. Marsh Mallow (*Althaea officinalis* L.) and its potency in the treatment of cough. *Complement. Med. Res.* 27(3), 174-183. doi: 10.1159/000503747.
- Müller-Limmroth, W., Fröhlich, H.H. 1980. Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. *Fortschr. Med.* 98(3), 95-101.
- Nosál'ova, G., Strapková, A., Kardosová, A., Capek, P., Zathurecký, L., Bukovská, E. 1992. Antitussive wirkung des extraktes und der polysaccharide aus eibisch *Althaea officinalis* L., var. *robusta* [Antitussive action of extracts and polysaccharides of marshmallow (*Althaea officinalis* L., var. *robusta*)]. *Pharmazie,* 47(3), 224-226.
- reference.medscape.com/drug/marshmallow
- Rezaei, M., Dadgar, Z., Noori-Zadeh, A., Mesbah-Namin, S.A., Pakzad, I., Davodian, E. 2015. Evaluation of the antibacterial activity of the *Althaea officinalis* L. leaf extract and its wound healing potency in the rat model of excision wound creation. *Avicenna J. Phytomed.* 5(2), 105-112.
- Rouhi, H., Ganji, F. 2007. Effect of *Althaea officinalis* on cough associated with ACE inhibitors. *Pak. J. Nutr.* 6(3), 256-258. doi:10.3923/pjn.2007.256.258.
- rxlist.com/marshmallow/supplements.html
- Sağlam, H. 2011. *Althaea officinalis* – Hatmi, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları-Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Sutovská, M., Nosálová, G., Sutovský, J., Franová, S., Prisenznáková, L., Capek, P. 2009. Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. *Int. J. Biol. Macromol.* 45(1), 27-32. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2009.03.008.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Althaea officinalis L. f5f5ab7a-c10d-4910-a536-ff8c5bcd28f7.pdf
- Tomoda, M., Shimizu, N., Oshima, Y., Takahashi, M., Murakami, M., Hikino, H. 1987. Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Med.* 53(1), 8-12. doi: 10.1055/s-2006-962605.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-774/marshmallow

- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. 2002. Vol.2, World Health Organization, Geneva.
- Zarei, B., Saifi, T., Fazeli, A., Khodadadi, E., Namavar, A. 2013. Evaluation of antibacterial effects of marshmallow (*Althaea officinalis*) on four strains of bacteria. *Int. J. Agr. Crop Sci.* 5, 1571.
- Zerehsaz, F., Salmanpour, R., Handjani, F., Ardehali, S., Panjehshahin, M.R., Tabei, S.Z., Tabatabaee, H.R. 1999. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (Z-HE) vs. systemic meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Int. J. Dermatol.* 38(8), 610-612. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00727.x.
- Zeybek, U., Haksel, M. 2011. *Türkiye'de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*, 2. Baskı, Meta Basım ve Matbaacılık Hizmetleri, İzmir. (ISBN: 978-605-88707-0-3).

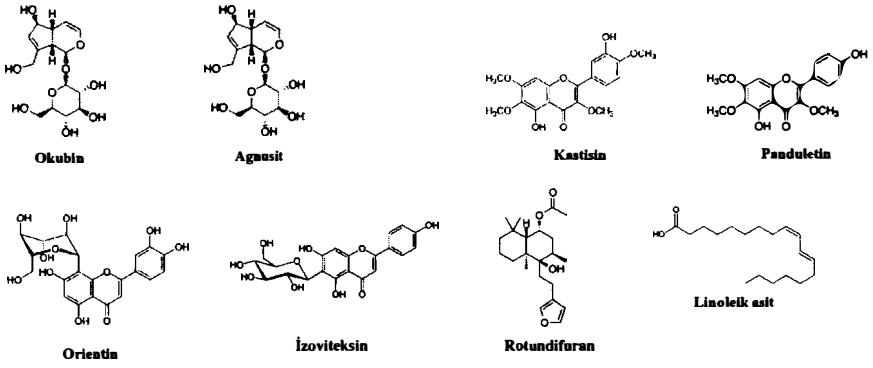
Hayıt

Vitex agnus-castus L.

Hayıt (*Vitex agnus-castus* L. (Chaste Tree, Chaste Berry, Vitex, Monk's Pepper, Agnus castus), Lamiaceae familyasına ait çalı formunda bir bitkidir. Avrupa kıtasında antik çağlardan beri çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Antik Roma'da bekaret sembolü olarak bilinen bir bitkidir. Bitki Türkiye'de Trakya, Batı ve Güney Anadolu'da yaygındır. Ülkemizde hayıt ismiyle bilinmekle birlikte ayıd, acı hayıt, iffet ağacı, kenevir ağacı, keşiş biberi isimleriyle de bilinmektedir (Braun *ve* Cohen, 2015; Kuruüzüm-Uz, 2011).

Tıbbi olarak kurutulmuş olgun meyveleri kullanılır. Özellikle kadınlarda âdet öncesi şikayetlerin azaltılmasında, âdet sancılarında, âdet düzensizliklerinde, âdet görememe durumlarında, menapoz öncesi şikayetlerde, meme ağrılarında; erkeklerde cinsel yetersizlikte, testislerin şişmesinde, meninin uyarısız akmasında ve prostat iltihaplanmasında kullanılır. Meyveleri Türkiye'de halk arasında idrar artırıcı, gaz söktürücü ve yatıştırıcı olarak kullanılır. Tohumları ve filizleri Batı Anadolu'da mide ağrısında kullanılır (Aronson, 2008; Daniele *ve ark.*, 2005; Demirezer *ve ark.*, 2022; Drugs.com, Kuruüzüm-Uz, 2011; Reference. medscape.com; van Die *ve ark.,* 2009; Verkaik *ve ark.*, 2017; Wuttke *ve ark.,* 2003).

Hayıt meyvelerinde iridoitler (okubin, agnusit), flavonoitler (kastisin, penduletin, orientin, izoorientin, viteksin, izoviteksin), labdan ve klerodan tipi diterpenler (rotundifuran, viteksilakton), diterpen alkaloit (vitekslaktam A), ketosteroitler, uçucu yağ (sineol, pinen, sabinen) ve trigliseritler (linoleik asit) bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. Hayıt (*Vitex agnus-castus* L.) meyvelerinde bulunan bazı bileşikler

Bitkinin toz edilmiş meyveleri olduğu gibi veya kuru ekstreleri ya da tentürleri şeklinde dahilen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022). Meyveleri progesteron, östrojen ve prolaktin seviyesini dengelemek ve âdet dönemini düzenlemek için kullanılır. Memelerde hassasiyet, ağrı, ateş basması, premenstrual sendrom (PMS, âdet öncesi gerginlik sendromu), hiperprolaktinemia (prolaktin fazlalığı), luteal faz (ovülasyon ile menstrüasyon arasındaki süre) bozuklukları, yumurtlama, corpus luteum (her menstrüel siklusta oluşan geçici yapı) ve anne sütünün yetersizliği, menopoz şikayetleri, akne, iyi huylu prostat hiperplazisi (iyi huylu prostat büyümesi), fibrokistik meme değişikliği (memede değişik boyutlarda görülen kistler, ödem ve hassasiyet) gibi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Dahilen premenstrüel sendrom rahatsızlığı olan kişilerde doktor kontrolü altında, günlük doz olarak 20-40 mg kurutulmuş meyve veya eşit miktarda drog'a tekabül eden ya da agnusit üzerinden standardize edilmiş %1'lik sulu-etanollü ekstresini (1,6-4,2 mg, kuru ekstre) içeren preparatlar kullanılır. Agnusit, hayıt meyvelerinde bulunan aktif bir markör (işaretleyici) bileşendir. Ezilen meyvelerden hazırlanan sulu-etanollü ekstresi sıvı halde veya tentür olarak kullanılır. Preparatların sabahları kahvaltıdan önce alınması tavsiye edilir (Aronson, 2008; Berger *ve ark.*, 2000; Blumenthal *ve ark.*, 1998; Brown, 1994; Daniele *ve ark.*, 2005; Drugs.com; Jazani *ve ark.*, 2019; Loch *ve ark.*, 2000; medscape.com; Roemheld-Hamm, 2005; Schellenberg, 2001). Avrupa Farmakopesi monografında kabul edilen kullanımda, kuru ekstre ve tentür şeklinde verilmektedir (Demirezer *ve ark.*, 2022).

In vitro çalışmalar labdan diterpenlerin dopamin reseptör afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Klerodadienoller, prolaktin salımının güçlü inhibitörleridir. Hayıt bitkisinin yaprak ve çiçeklerinden eser miktarlarda da olsa progesteron, hidroksiprogesteron, testosteron ve androstenedion izole edilmiştir (Ahmad *ve ark.,* 2010; Chen *ve ark.,* 2011; Choudhary *ve ark.,* 2009; Drugs.com; Hirobe *ve ark.,* 1997; Hoberg *ve ark.,* 1999; Ibrahim *ve ark.,* 2008; Kuruüzüm-Uz, 2011; Liu *ve ark.,* 2004; Marongiu *ve ark.,* 2010; Mesaik *ve ark.,* 2009; Ono *ve ark.,* 2011; Sarikurkcu *ve ark.,* 2009).

Hayıt meyvesi beyindeki dopamin aktivitesini artırır. Bu, vücutta prolaktin salımının azalmasına neden olur. Vücuttaki prolaktin düzeyi çok fazla yükseldiğinde, menstrüel siklusta düzensizliklerin yanı sıra kadınlarda östrojen ve erkeklerde testosteron düzeylerinde yetersizliğe neden olabilir. Bununla birlikte bu hormonal değişikliklerin doza bağlı olduğu görünmektedir. Düşük dozlarda meyve (200 mg), prolaktin ve progesteron düzeylerini artırabilir (muhtemelen FSH ve LH hormonlarının inhibisyonu ile). Yüksek dozlarda ise (500 mg) prolaktin seviyeleri düşebilir (FSH ve LH seviyeleri etkilenmez) (Roemheld-Hamm, 2005).

Hayıt kuru meyve ekstresinin günlük dozu 20-40 mg'dır. Kadınlarda hayıt meyvesi ekstresinin hormonlar üzerindeki etkisinin doza bağlı olabileceği yönünde yapılan çalışmalarda, daha düşük dozların prolaktin ve östrojende artışa, ayrıca progesteronda azalmaya neden olduğu, yüksek dozların ise prolaktin düzeylerini düşürdüğünü öne sürülmüştür (drugs.com; EMA Monographs, 2018; Huddleston, 2001; Loch 2000; Roemheld-Hamm, 2005)

Meyvelerin 3 aya kadar kullanımı genel olarak güvenli kabul edilir. Yan etkilerinin hafif ve geri dönüşümlü olduğu bilinmektedir. Sınırlı miktarlarda (günde 1000 mg'dan fazla olmayan) kullanıldığında çok iyi tolere edilir ve yan etki görülmez. Hafif ve geri döndürülebilir yan etkiler arasında bulantı, sindirim sistemi rahatsızlıkları, kaşıntı, döküntü, baş ağrısı, yorgunluk, uyku sorunları, akne ve âdet bozuklukları yer alır. Hayıt meyvesinden hazırlanan ürünler, yumurtalıkların aşırı uyarımına (hiperstimülasyon) neden olabilir ve düşük yapma riskini artırır. Hayıt meyvelerinin dahilen ve cilt üzerine kullanımının güvenli olup olmadığı veya yan etkileri ile ilgili yeterli güvenilir bilgi bulunmamaktadır (Daniele *ve ark.,* 2005; EMA Monographs, 2018; medicinenet.com; Roemheld-Hamm, 2005; webmd.com).

Hayıta alerjisi veya aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanmaktan kaçınılmalıdır. Hamilelik ve emzirme döneminde kullanımıyla ilgili güvenlik ve etkinlik bilgileri eksiktir. Östrojenik, progestrojenik ve/veya uterus uyarıcı aktiviteye sahip olabileceğinden hamilelikte, emzirme döneminde ve hormona duyarlı diğer rahatsızlıkları olan kişilerde kullanılması önerilmez. Meme kanseri, endometriozis, yumurtalık kanseri, rahim kanseri durumlarında kullanılmamalıdır. Çocuklarda ve 18 yaş altı gençlerde kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022; drugs.com; EMA Monographs, 2018; Kuruüzüm-Uz, 2007; reference.medscape.com). Hayıt kullanımı, Parkinson hastalığının, şizofreni veya diğer psikotik bozukluklar gibi bazı zihinsel bozukluklarda kullanılan ilaçların etkisini azaltacağından hastaların tedavilerini etkileyebilir. Doğum kontrol ilacı veya hormon ilaçları kullananlar ile Parkinson hastalığı olanlar bu ilacı almadan önce mutlaka bir hekim veya eczacı ile görüşmelidir.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Literatürde hayıt meyvelerinin ilaçları metabolize eden enzimler (CYP450, SULT-UGT) veya taşıyıcı protein sistemleri (P-gp, MRP, BCRP; OATP) üzerindeki etkilerini gösteren geniş kapsamlı araştırmalara rastlanmamıştır. Sadece *in vitro* olarak gerçekleştirilen farmakokinetik bir çalışmada hayıt meyve ekstresinin CYP 1A2, 2C19, 2D6 ve 3A4'ü düşük konsantrasyonlarda inhibe ettiği gözlenmiştir (Ho *ve ark.*, 2011).

Hayıt meyveleri dopamin düzeyini artırdığı için dopamin düzeylerini etkileyen ilaçlarla etkileşime girebilir; anti-parkinson ilaçların etkisini azaltabileceğinden, antipsikotik veya anti-parkinson ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır. Dopamin agonistleri (örneğin, bromokriptin, levodopa), dopamin reseptör antagonistleri ile etkileşim mümkün olabilir. Hayıt meyveleri antipsikotik ilaçların (proklorperazin, benperidol, droperidol, haloperidol vd.) etkilerini farmakodinamik antagonizma ile azaltabilir (Daniele 2005, drugs.com; Gougis *ve ark.*, 2021; Posadzki *ve ark.*, 2013; reference.medscape.com; Roemheld-Hamm 2005; Russell, 2002; Sliutz *ve ark.*, 1993; webmd.com).

Hayıt ve doğum kontrol ilaçları (oral kontraseptifler) arasındaki etkileşimlere ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunduğu halde böyle bir etkileşim potansiyeli uluslararası alanda kabul edilmektedir. Hayıt meyveleri-

nin oral kontraseptifler ve hormonal etkileri olan diğer ilaçlarla birlikte kullanımları, ilaçların etkinliğinin azalmasına veya aditif etkilere neden olabilir. Kanada Sağlık Bakanlığı (Health Canada) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), progesteron müstahzarları; oral kontraseptifler veya hormon yerine koyma tedavisi (hormon replasman tedavisi) gibi hormon içeren ilaçları alanların hayıt meyvesi içeren ürünleri kullanmadan önce mutlaka bir sağlık uzmanına danışmalarını tavsiye etmektedir (EMA Monographs, 2018; tga.gov.au; webmd.com).

SONUÇ

Literatürde hayıt meyveleri ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren vaka raporları veya kesin bir klinik veri bulunmamaktadır. Hayıt ile ilaçlar arasında minör etkileşmeler olabileceği düşünülmekle birlikte önemli bir etkileşme bilinmemektedir (referencemedscape.com). Hayıt bitkisi ilaçlarla güçlü bir etkileşim göstermez. Bazı ilaçlarla etkileşebileceği, *in vitro* çalışmalar sonucu veya teorik öngörü ile belirtilmiştir. Ancak bugüne kadar etkileşim bulunmamış olması, herhangi bir etkileşimin olmayacağı anlamına gelmemelidir. Kesin sonuca varabilmek için bu konuda klinik çalışmaların yapılması gereklidir. Çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmaması uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Ahmad, B., Azam, S., Bashir, S., Khan, I., Adhikari, A., Choudhary, M.I. 2010. Anti-inflammatory and enzyme inhibitory activities of a crude extract and a pterocarpan isolated from the aerial parts of *Vitex agnus-castus*. *Biotechnol. J.* 5(11), 1207-1215.
- Aronson, J. K. 2008. *Meyler's Side Effects of Herbal Medicines*, Elsevier, Amsterdam. (ISBN: 978044-453-269-5).
- Berger, D., Schaffner, W., Schrader, E., Meier, B., Brattström, A. 2000. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch. Gynecol. Obstet.* 264(3),150-153.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. 2000. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Integrative Medicine Communications*, Newton, USA. (ISBN: 978-0967077214).
- Braun, L., Cohen, M. 2007. CD to accompany Herbs and Natural Supplements: An Evidence-based Guide, 2. Baskı, Elsevier Health Sciences, Marrickville, Australia.

- Brown, D.J. 1994. Herbal research review: *Vitex agnus castus* clinical monograph. *Q. Rev. Nat. Med.* 111-121.
- Chen, S.N., Friesen, J.B., Webster, D. 2011. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus fruits. Fitoterapia,* 82(4), 528-533. doi: 10.1016/j.fitote.2010.12.00.
- Choudhary, M.I., Azizuddin, J.S., Nawaz, S. A., Khan, K.M., Tareen, R.B., Atta-ur-Rahman. 2009. Antiinflammatory and lipoxygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus-castus. Phytother. Res.* 23(9), 1336-1339.
- Daniele, C., Thompson, C. J., Pittler, M.H., Ernst, E. 2005. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Safety*, 28(4), 319–332.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- drugs.com/drug-interactions/magnesium-threonate-with-vitex-extract-4466-0-2358-1657.htmlEMA Monographs. 2018. EMA/HMPC/606742/2017, European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus.
- Gougis, P., Hilmi, M., Geraud, A., Mir, O., Funck-Brentano, C. 2021. Potential cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs, food, and dietary supplements and cancer treatments. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.,* 166, Article ID. 103342. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103342.
- Hirobe, C., Qiao, Z.S., Takeya, K., Itokawa, H. 1997. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus. Phytochem.* 46(3), 521-524.
- Ho, S.H., Singh, M., Holloway, A.C., Crankshaw, D.J. 2011. The effects of commercial preparations of herbal supplements commonly used by women on the biotransformation of fluorogenic substrates by human cytochromes P450. Phytother. Res., 25(7), 983-989.
- Hoberg, E., Orjala, J., Meier, B., Sticher, O. 1999. Diterpenoids from the fruits of *Vitex agnus-castus. Phytochem.,* 52(8, 1555-1558.
- Huddleston, M., Jackson, E.A. 2001. Is an extract of the fruit of agnus castus (chaste tree or chasteberry) effective for prevention of symptoms of premenstrual syndrome (PMS)? *J. Fam. Pract.* 50(4), 298 *Fam. Pract.* 50(4), 298. PMID: 11300976.
- Ibrahim, N.A., Shalaby, A.S., Farag, R.S., Elbaroty, G.S., Nofal, S.M., Hassan, E.M. 2008. Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt. *Nat. Prod. Res.* 22(6), 537-546.
- Jazani, A.M., Azgomi, N.D.H., Azgomi, N.D.A., Azgomi, N.D.R. 2019. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *DARU J. Pharm. Sci.* 27(2), 863-877.
- Kuruüzüm-Uz, A. 2011. *Vitex agnus-castus* - Hayıt, in: Demirezer L.Ö.,

Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). "*FFD Monografları-Tedavide Kullanılan Bitkiler*", 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).

- Liu, J., Burdette, J.E., Sun, Y., Deng, S., Schlecht, S.M., Zheng, W., Nikolic, D., Mahady, G., van Breemen, R.B., Fong, H.H., Pezzuto, J.M., Bolton, J.L., Farnsworth, N.R. 2004. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomed.* 11(1), 18-23.
- Loch, E.G., Selle, H., Boblitz, N. 2000. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J. Womens Health Gend. Based Med.* 9(3), 315-320.
- Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., Falconieri, D., Goncalves, M.J., Salgueiro, L., Maxia, A., Lai, R. 2010. Extraction, separation and isolation of volatiles from *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) wild species of Sardinia, Italy, by supercritical CO_2. *Nat. Prod. Res.* 24(6), 569-579.
- medicinenet.com/chaste_tree_vitex_agnus-castus
- Mesaik, M.A., Azizuddin, M.S., Khan, K.M., Tareen, R.B., Ahmed, A. Atta-ur-Rahman, Choudhary, M.I. 2009. Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus-castus*. *Phytother. Res.* 23(11), 1516-1520.
- Odenthal, K.P. 1997. *Vitex agnus castus* L., traditional drug and actual indications. *Phytother. Res.* 12(1), S160-S161.
- Ono, M., Eguchi, K., Konoshita, M., Furusawa, C., Sakamoto, J., Yasuda, S., Ikeda, T., Okawa, M., Kinjo, J., Yoshimitsu, H., Nohara, T. 2011. A new diterpenoid glucoside and two new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus-castus*. *Chem. Pharm. Bull.* 59(3), 392-396.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst E. 2013. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(3), 603-618.
- reference.medscape.com/drug/agnolyt-agnus-castus-chasteberry-344510
- Roemheld-Hamm, B. 2005. Chasteberry. *Am. Fam. Physician,* 72(5), 821-824.
- Sarıkürkçü, C., Arısoy, K., Tepe, B., Çakır, A., Abalı, G., Mete, E. 2009. Studies on the antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of *Vitex agnus castus* L. fruits from Turkey. *Food Chem. Toxicol.* 47(10), 2479-2483.
- Schellenberg, R. 2001. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 322(7279), 134-137.
- Schulz, V., Hansel, R., Tyler V.E. 2001. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine.* Springer-Verlag, Berlin. (ISBN: 978-3540626480).

- Sliutz, G., Speiser, P., Schultz, A. M., Spona, J., Zeillinger, R. 1993. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm. Metab. Res.* 25(5), 253-255 doi: 10.1055/s-1002090.
- tga.gov.au/news/safety-alerts/vitex-agnus-castus
- van Die, M.D., Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M. 2009. *Vitex agnus-castus* (Chaste-Tree/Berry) in the treatment of menopause-related complaints. *J. Altern. Complement. Med.* 15(8), 853-862.
- Verkaik, S., Kamperman, A.M., van Westrhenen, R., Schulte, P.F. 2017. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 217(2), 150-166.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-968/vitex-agnus-castus
- Wuttke, W., Jarry, H., Christoffel, V., Spengler, B., Seidlova-Wuttke, D. 2003. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) - pharmacology and clinical indications. *Phytomed.* 10(4), 348-357.

Doğanın sunduğu zengin kaynaklar arasında yer alan tıbbi bitkiler, uzun yıllardır tedavi edici özellikleriyle geleneksel tıp uygulamalarında kullanılırlar. Geçmişte 'kocakarı' ilacı olarak anılsalar da 2000'li yılların başından itibaren 'ilaç formundaki bitkisel ürünler' adıyla daha da popüler hale geldiler. Bitkisel ilaçlar veya ürünler, pek çok kişi tarafından iyileşmek ve daha sağlıklı bir yaşam sürdürmek amacıyla kullanılan, doğal ve güvenli alternatif kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Ancak bu durum, bitkilerin doğal olmaları nedeniyle zararlı olmayacakları anlamına gelmemelidir.

Tedavileri için reçeteli ilaç kullanan kişilerin bir bölümünün ilaçları yanında bitkisel ürün kullandıkları da bilimsel kayıtlarda yer almaktadır. Günümüzdeki veriler, bitkisel ürünlerin ve konvansiyonel ilaçların birlikte kullanımının ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceğini göstermektedir.

Maalesef ilaç ve bitkisel ürünlerin eş zamanlı kullanımları ile ilgili potansiyel riskler hastalar tarafından yeterince anlaşılmamış olduğu gibi bu konuda sağlık uzmanları arasında da sınırlı bir bilgi birikimi bulunduğu görülmektedir.

Sadece bitkisel ürünler değil, aynı zamanda bazı gıdalar, baharatlar, gıda destekleri, nutrasötikler ve içecekler de ilaçlarla etkileşime girebildiğinden potansiyel etkileşimlerin sayısı sınırsızdır. Bitki-ilaç etkileşimleri ile ilgili mevcut bilgilerin yetersiz olması nedeniyle bu konuda daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu kitap, bitkilerin tedavi edici gücünü ve ilaçlar ile etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel risklerini ele almaktadır. Kitabımız bitkilerin tedavi edici potansiyelini anlamak ve güvenli bir şekilde kullanılmalarını sağlamak amacıyla bitki-ilaç etkileşimleri konusunda hekimlerin, eczacıların ve toplumun kullanabileceği bilimsel literatürlere dayalı bir rehber niteliğindedir. Bu özellikleri ile toplum sağlığına ciddi bir katkı sunmaktadır.

2 cilt olarak düzenlediğimiz bu rehberin 1'inci cildinde çok kullanılan tıbbi bitkilerden 29 tanesini bulabilirsiniz. Kitapta bitkilerin genel özellikleri, formülleriyle birlikte kimyasal içerikleri, taşıdıkları fitokimyasalların farmakolojik özellikleri ve potansiyel etkileşimleri detaylı bir şekilde incelenmiş; ilaçlarla etkileşim mekanizmaları ve etkileşim sonuçları tablolar halinde derlenmiştir.

Yararlı olması dileklerimizle...



hayykitap

ISBN:978-625-8222-81-4