



Bitkisel Kaynaklı Besin Destek Ürünleri ve İlaçlarla Etkileşimleri

Herbal Dietary Supplements and Their Interaction With Drugs

Tuba KARAARSLAN¹ , Elif ÖZDEMİR² , Sıdıka SUNGUR² 

TK: 0000-0003-0358-9183 EÖ: 0000-0002-5011-8344 SS: 0000-0002-0377-164X

¹Ruhsatlandırma Departmanı, Merck İlaç, 34758, İstanbul, Türkiye,

²Analitik Kimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, 34010, İstanbul, Türkiye

Özet

Son yıllarda bitkisel besin destek ürünlerinin kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygınlaşmıştır. Bu ürünlerin güvenilirliğinin ve etkinliğinin pazarlama öncesi kontrolü zorunlu değildir. Bu yüzden içerdikleri etkin bileşenlerin miktarları standart olmayabilir. Genellikle “tamamen doğal” olarak tanıtılan ve reçetesiz satılan bu ürünlerin ambalajlarında güvenilirlik uyarıları yer almamaktadır. Bu sebeple, kullanıcılar tarafından güvenilir ve etkin oldukları var sayılmaktadır. Aslında, bitkisel kaynaklı olsalar da bileşimlerinde ilaçlarla etkileşen çok sayıda kimyasal içerirler. Bu etkileşimler, ilaçların etkisini azaltmak ya da artırmakla birlikte, bazen de ciddi, hatta ölümcül sonuçlara yol açabilirler. Etkileşim mekanizmaları oldukça karmaşıktır, bu konudaki veriler ise genellikle bireysel olgu raporlarına dayanmaktadır. Ne yazık ki, klinik denemelerle ilgili dokümanların yeterli olduğu söylenemez. Hekimler, düzenli olarak hastalarının kullandığı besin desteklerini sorgulamalı, onları bu ürünlerin güvenilirliği, etkinliği ve riskleri konusunda bilgilendirmeli, hastalar ise bu ürünleri hekim ya da eczacılarına danışmaksızın kullanmamalıdır.

Bu derlemenin konusu, bitkisel besin destek ürünlerinin kimyasal bileşimleri, farmakolojik etkileri, kullanım amaçları ve ilaçlarla etkileşimleridir. Derlemede, yaygın olarak kullanılan; sarı kantaron, altın mühür, kava, sarımsak, ginkgo, ekinezya, ginseng, deve diken, meyan kökü, kedi otu, kara yılan otu, turna yemişi, çüce palmye, aloe vera, alıç, kedi pençesi, Çin melek otu, dahurian

Anahtar sözcükler: Şifalı Bitkiler, diyet takviyeleri, ilaç etkileşimleri

Abstract

Recently, the use of herbal dietary supplements has extensively increased in the World and in our country as well. Before marketing, they are not obligatorily controlled in terms of safety and efficacy. Thus, their content of active ingredients may not be standard. These products are generally labeled as “all natural” without safety warnings and purchased as “over the counter”. For this reason, the consumers generally consider them as safe and effective. In fact, even though they are originated from herbs, they probably contain many chemicals concomitantly interacting with drugs. These interactions may decrease or increase the effect of drugs sometimes causing severe, even lethal results. Mechanism of these interactions are highly complex and existing data are based mostly on individual case reports. Unfortunately, documents concerning with clinical trials are not satisfactory. The physicians should routinely ask patients about their use of dietary supplements and inform them in terms of safety, effectiveness and risks of these products. As for the patients, they should not use these products without consulting their physician or pharmacist.

This review summarizes, chemical composition, pharmacological effects, intended use and drug interactions of commonly used herbal dietary supplements, namely St. John's wort, golden seal, kava, garlic, ginkgo, echinacea, ginseng, milk thistle, licorice, valerian, black cohosh, cranberry, saw palmetto, aloe vera, hawthorn, cat's claw, dong quai, bai zhi, Chinese salvia.

Key words: Herbs, dietary supplements, drug interactions

Giriş

Toplumda korunma ya da tedavi amaçlı olarak kullanımı giderek yaygınlaşan, ulaşımı çok kolay olan besin destek ürünleri içinde bitkisel kaynaklı destek ürünleri önemli yer tutmaktadır. Bu ürünlerin birço-

ğu, elde edildiği bitkinin kaynağı, hasat mevsimi ve ekstraksiyon yöntemine göre değişebilen miktarlarda olmak üzere çok sayıda bileşen içerirler. Ürünün, özellikle etkin bileşen içeriğinin standardize edilmiş olması önemlidir. Uzun geçmişine rağmen tıbbi bit-

kilerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır. Ülkemizde takviye edici gıdalar mevzuatının, besin destek ürünlerinin, Tarım ve Orman Bakanlığında analiz zorunluluğu olmasızın beyana dayanan esasa göre ruhsat alınarak klinik araştırma fazlarından geçmeksizin satışa sunulmasına izin vermesi, satış öncesi etkinlik ve güvenlik kontrollerinin reçeteli ilaçlar kadar ciddi olmaması, ancak ürün satışa sürüldükten sonra Sağlık Bakanlığınca yapılan denetlemelerde uygun olmayan ürünler saptadığında müdahale edebilebilmesi, bu ürünlerin güvenilirliği konusunda bazı sorunların yaşanması ile sonuçlanmaktadır.

Vitamin ve mineral desteklerinde olduğu gibi (1), bitkisel kaynaklı besin destek ürünleri de eş zamanlı kullanılan reçeteli ya da tezgâh üstü (OTC) ilaçlarla farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim riski taşırlar. Hatta bitkisel kaynaklı ürünlerde bu riskin daha yüksek olduğu ifade edilebilir (2-6). Farmakokinetik etkileşimler ile emilim, dağılım, metabolizma ve atımda oluşan farklılıklar ya da farmakodinamik etkileşimler ile ortaya çıkan sinerjizm ya da antagonezma, ilaçların etkinliğinin azalması ve başarısız tedavi ile sonuçlanabileceği gibi toksisite veya doz sorunlarına da yol açabilir. Bu sorunlar, özellikle varfarin, digoksin ve bazı kanser kemoterapi ilaçları gibi terapötik aralığı dar olan ilaçlar durumunda yaşamı tehdit edecek boyutlara ulaşma riski taşımaktadır. Diğer önemli bir sorun da bitkisel besin desteklerinin başta immünolojik testler olmak üzere tanı amaçlı olarak uygulanan testlerin sonuçlarında karışıklıklara yol açabilme riskini taşımasıdır (7). Bütün bu sorunların yanı sıra etkisinin artırılması amacı ile ilaç etken maddelerinin ilave edildiği bitkisel ürünler de yasal olmayan yollardan pazarlanarak toplum sağlığı yönünden büyük risk oluşturmaktadır.

Güncel bilimsel verilere göre sarı kantaron, altın mühür ve kava, ilaç etkileşimleri yönünden en riskli bitkilerdir. Sarımsak ginkgo, ekinezya, ve Asya ginsengi az sayıda ilaç ile etkileşir, çoğu ilaca karşı güvenlidir. Diğerleri ise en az riskli olarak kabul edilmektedir. En güçlü etkileşimler antikoagülanlar, kardiyovasküler sistem ilaçları, oral hipoglisemik ilaçlar, santral sinir sistemi ilaçları ve antiretroviral ilaçlarla ortaya çıkmaktadır (8). Bazı bitkiler, non steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar, heparin ve diğer antikoagülan etkili reçeteli ilaçların etkisini artırma potansiyeline sahiptir. Operasyonlar sırasında kardiyovasküler sta-

bilite, elektrolit dengesinde bozukluk, koagülasyon sorunları, hormonal etkiler, hepatotoksisite ve böbrek yetmezliği gibi risklere karşı önlem olarak operasyondan 1-2 hafta önce bitkisel destek ürünleri kullanımına son verilmesi önerilmektedir (9,10).

Toplumun, besin desteklerinin kullanımı ve ilaçlarla etkileşimleri konusunda bilinçlendirilmesi ve rastgele kullanımların önlenmesi çok önemlidir. Özellikle doğal kaynaklı olması nedeniyle daha güvenilir olduğu düşünülen bitkisel ürünler konusunda gerekli uyarının yapılmasında, sağlık otoritelerine, özellikle birinci sağlık danışmanı olan eczacılara büyük görev düşmektedir.

SARI KANTARON (*Hypericum perforatum*, St. John's Wort)

Çiçekleri ve yaprakları güçlü antidepresan etkiye sahip bileşenler içeren bu bitki, anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Flavonoidler ve ksantonların da içinde bulunduğu fenolik bileşikler yönünden çok zengindir. Majör etkin bileşeni hiperisindir. Ürünleri hiperisin içeriği esasına göre standardize edilir. Farmakolojik etkisine hiperisinin türevi ya da metaboliti olan hiperforin, klorojenik asit, kersetin gibi bileşenlerin de katkısı vardır (11,12). Birçok ilaç maddesinin atılımında rol oynayan intestinal P-glukoprotein (13), ayrıca çok sayıda ilaç maddesinin metabolizasyonundan sorumlu olan CYP3A4, CYP2E1 ve CYP2C19 enzimlerini indükler (14,15). İlaç etkileşimleri yönünden en fazla çalışma yapılmıştır ve en yaygın etkili besin desteği olarak kabul edilmektedir (12,6). Antidepresanlar, kontraseptifler, kardiyovasküler, antiretroviral ve antikanser ilaçlar, merkezi sinir sistemi ilaçları, sindirim ve solunum sistemi ilaçları, hipoglisemikler, antimikrobial ve antimigren ilaçlar ile etkileştiği klinik olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalarda araştırmacılar; imatinib, indinavir, ivabradin, kuazepam, midazolam, neviapin, nifedipin, oral kontraseptifler, verapamil, zolpidem ile etkileşimlerini CYP3A4 enzimi üzerindeki indüksiyon etkisi ile; klorzoksazon ile etkileşimini CYP2E1 enzime olan inhibisyon etkisi ile; mefenitoin, omeprazol ve vorikonazol ile etkileşimlerini CYP2C19 enzimi üzerindeki indüksiyon etkisi ile, amitriptilin, atorvastatin, eritromisin, metadon, siklosporin, simvastatin ve takrolimus ile etkileşimle-

rini CYP3A4 ve/veya p-glukoprotein indüksiyonu ile; varfarin ve fenpropion ile etkileşimlerini CYP3A4 ya da diğer CYP enzimleri indüksiyonu ile; digoksin, feksofenadin ve tanilolol etkileşimlerini p-glukoprotein indüksiyonu ile ilişkilendirmiş; bupropion, buspiron, eletriptan, nefazodon, paroksetin, sertralin, triptofan ve venlafaksin etkileşimlerini farmakodinamik etkileşim olarak yorumlamıştır. Alprazolam, lamuvidin, efedrin, fenilefrin, glüklazid, loperamid, teofilin ve tibolon ile etkileşimlerinin mekanizması hakkında net bilgi verilmemiştir (5,6,16) Bu etkileşimlerden selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile ortaya çıkan serotonin sendromuna (17) ve varfarin ile eşzamanlı kullanıldığında INR (uluslararası normleştirilmiş oran) değerindeki azalmaya (18) özellikle dikkat çekilmektedir.

ALTIN MÜHÜR (*Hydrastis canadensis*, Golden seal)

Gastrointestinal sorunlar, üriner sistem hastalıkları ve çeşitli enfeksiyonlar için halk arasında kullanılagelmiş bir bitkidir. Berberin, kanadin ve hidrastin gibi izokinolin alkaloidleri içerir. Klinik çalışmalar, altın mühür bitkisinin CYP3A4 veya CYP2D6 enzimlerini güçlü olarak inhibe ettiğini (19-21) ortaya koyduğu için bu enzimler ile metabolize olan ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanılmasının sakıncalı olduğu bildirilmiştir. Özellikle CYP3A4 çok fazla sayıda ilaç maddesinin metabolizmasından sorumlu olduğu için ilaç etkileşimi yönünden riskli bir bitkisel destek olarak bilinmektedir. Ancak yapılmış olan klinik çalışmaların sayısı oldukça azdır. Altın mühür ile p-glukoprotein arasında bir etkileşim olmadığı bildirilmiştir (22).

KAVA (*Piper Methysticum*, Kava kava, kava biberi)

Başlıca biyoaktif bileşenleri yangonin, desmetoksiyangonin, kavain, 7,8 dihidrosikavin, metistisin, 7,8 dihidrometistisin gibi kavalaktonlardır. Yağda çözünen kava ekstresinde ve kava reçinesinde bulunan bu kava laktonlar, sedatif etkiye sahiptir ve anksiyete, stres ve uykusuzluk tedavisinde yararlanılmaktadır (23-25). Kava merkezi sinir sistemi depresanları ile aditif etki yapabilir (26). Kava laktonlarının sitokrom P450 enzimlerinden CYP2E1 üzerinde inhibisyon etkisi olduğu klinik çalışma ile gösterilmiştir (19). Bir *in vitro* çalışmanın sonuçları, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 enzimleri üzerinde de inhibisyon etkisi potansiyeli taşıdığını göstermiş (27), ancak klinik çalış-

ma sonuçları bunu doğrulamamıştır (20,21). Bazı olgu raporları, kava kullanımının dopamin düzeyi ve parkinson ile de ilişkili olabileceği ve antiparkinson ilaçlar üzerinde antagonizma etkisi olabileceğini yönündedir (28,29). Toksikolojik ve klinik çalışmalar (30) ile bir olgu raporu (31) kavanın sürekli kullanımının karaciğer toksisitesine sebep olabileceğini göstermiş, FDA'nın bu konuda uyarı yaptığı (32) bildirilmiştir.

SARIMSAK (*Allium sativum*, Garlic)

Allisin ve allin gibi kükürt içeren bileşikler ile flavonoid ve izoflavonoidler başta olmak üzere çok sayıda bileşik içeren sarımsak, antihipertansif, antihiperlipidemik, antiplatelet, antikanser ve antimikrobial etkileri olan bir tıbbi bitkidir (11,33). Ekstresi, yağı, tozu ve jel süspansiyonu formunda ürünleri kolesterol düzeyini ve kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılmaktadır. Sarımsağın CYP 3A4, 2C9 ve CYP 2D6 enzimleri üzerindeki etkisi ile ilgili *in vitro* ve klinik çalışmaların bulguları çelişkilidir (34,35). Buna karşın CYP 2E1 enziminin aktivitesini önemli ölçüde azalttığı, bu inhibisyonun klorzoksazon metabolizmasını etkilediği (14,36) klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Çeşitli sarımsak ürünleri ile yapılan bir *in vitro* çalışmanın sonuçları, sarımsağın p-glukoprotein ile zayıf-orta derecede etkileşerek bununla taşınan ilaçların seviyesinin düşmesine sebep olduğunu ortaya koymuştur (37). Sakuinavir tedavisi alan hastaların sarımsak tüketimi konusunda uyarılması gerekmektedir, çünkü tedavi ile eş zamanlı sarımsak tüketimi sakinavirin biyoyararlanımının azalmasına sebep olmaktadır (38,39). Ayrıca, sarımsak kullanmakta olan hastaların ritonavir tedavisine başlaması ile ritonavirin, sarımsağın bileşenlerinin metabolizmasına etkisi sonunda geliştiğinin düşünüldüğü gastrointestinal toksite oluştuğu bildirilmiştir (40) Sarımsakta bulunan bazı bileşenler antikoagülan etkiye sahiptir. Sarımsak ekstresinin varfarin ve fluindion gibi antikoagülanlarla eşzamanlı kullanımının pıhtılaşma süresi ve INR nin yükselmesine sebep olduğunu düşündüren olgular rapor edilmiştir (39). Sarımsak kullanımının operasyon sonrası kanama riski taşıdığı da bir olguya dayanarak bildirilmiştir (41). Bazı olgu raporları, başta aspirin olmak üzere NSAİ ilaçlarla da etkileştiğini göstermektedir (42). Sarımsağın antihiperglisemik etkisi bulunduğu bir *in vivo* çalışma ile belirlenmiştir (43).

GİNGKO (*Ginkgo biloba*, Mabet ağacı, Maidenhair)

Aktif bileşenleri flavonoidler ve terpenoidlerdir. Kurutulmuş yaprakları aseton/su ile ekstraksiyonu ile hazırlanan ginkgo ürünleri %24-27 flavonid glikozidleri ve %6-7 terpen laktonları içerir. Mental odaklanmayı güçlendirmek, vasküler demans ve Alzheimer için ve diabete bağlı dolaşım bozukluğuna karşı kullanılmaktadır (11,12). Bazı olgu raporları ginkgonun aspirin ve ibuprofen ile etkileşme riski bulunduğunu, antiplatelet aktivitesi olduğunu düşündürmüştü (44-46), ancak klinik denemeler bunu doğrulamamıştır (47,48). Sitokrom P450 enzimleri ile etkileşimi konusunda yapılan incelemelerde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkinin, çalışmalarda bileşenlerin farklı derişimde olduğu ginkgo örneklerinin kullanılmış olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (49,14,12). Ayrıca, bir olgu, trazodonun aktif metaboliti olan m-klorofenilpiperazinin plazma seviyesini yükseltme riski taşıdığını göstermiş, antidepresan olarak trazodon kullanan bir Alzheimer hastasının eşzamanlı olarak Ginkgo biloba kullanması koma ile sonuçlanmıştır (50). Antikonvulsan valproik asit ve fenitoinin serum düzeylerini azaltmasının yol açtığı bir inme olgusu da bildirilmiştir (51).

EKİNEZYA (*Echinacea purpurea*, Moench)

Çiçekli bir bitkidir. Aktif bileşenleri birbirinden farklı olan 3 türü bilinir: *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida*. En etkili olan tür *Echinacea purpurea*'dır. Soğuk algınlığı ve diğer üst solunum yolları enfeksiyonlarında kullanılır. Ekinezya aynı zamanda bir bağışıklık sistemi stimulanıdır, antiinflamatuvar, topikal olarak yara iyileştirici etkiye sahiptir. Etkinliğinden sorumlu olan bileşenler lipofilik alkil amidler, polar kafeik asit türevleri ve yüksek molekül kütleli polisakkaritlerdir (11). Ekinezyanın ilaç etkileşimleri yönünden ciddi risk taşımadığı ifade edilebilir. In vitro ve klinik çalışmalar, CYP 1A2 ve CYP 2C9 enzimleri ile intestinal CYP 3A4 üzerinde inhibisyon, hepatik CYP 3A4 enzimi üzerinde indüksiyon olmak üzere zayıf bir etkisi olduğunu, kafein ve midazolam klirenslerinin bundan etkilendiğini, buna karşın CYP 2D6 ya etkisiz olduğunu göstermiştir (21,52-54). Ekinezyanın bir p-glukoprotein substratı olan digoksinin farmakokinetikini de etkilemediği belirlenmiştir (55).

GİNSENG

En yaygın kullanılan bitkisel desteklerdir. Ginsengin Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*), Asya ginsengi (Kore ginsengi, *Panax ginseng*) ve Sibirya ginsengi (*Eleutherococcus senticosus*) gibi türleri bulunmaktadır. İçerdikleri ginsenosidler yönünden biraz farklıdır. Üçü de bağışıklık sistemi destekleyicisidir. Taze kök, alkol ekstesi, çay, kapsül gibi çok çeşitli ürünleri halinde pazarlanmaktadır (12).

Asya Ginsengi, antihipertansif, yorgunluk giderici, antioksidatif, sinirleri koruyucu, hipolipidemik, antidiyabetik, antikanser ve bağışıklık ve kognitif güçlendirici etkileri olduğu düşünülerek oldukça yaygın kullanılan bir bitkidir. Strese karşı destekleyici ve canlandırıcı olarak kullanılan bir adaptojendir. Bu etkilere sorumlu olan majör bileşenler ginsenosidlerdir (11). İn vitro ve *in vivo* hayvan deneyleri, bu ginsenosidlerin bazılarının CYP2E1, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri üzerinde zayıf inhibisyon bazılarının da CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri üzerinde aktivasyon etkisi yaptığını göstermiştir (56). Asya Ginsenginin alkol klirensini %30 oranında artırdığı bildirilmiştir (57). Asya Ginsenginin varfarinin antikoagülan etkisini azalttığını gösteren olgu raporu (58) varsa da klinik deneyler bunu doğrulamamıştır (18,59,60). Antiplatelet etkisi olduğu da bildirilmektedir (61-63) Monoaminoksidaz inhibitörü fenelzinin Asya ginsengi ile etkileşerek baş ağrısı, ürkeklik ve manik davranışlar yaşandığını gösteren olgu raporları vardır (64). Ayrıca, antikanser etkili imatinib ile ciddi etkileşerek hepatotoksisiteye sebep olma riski bulunduğunu gösteren bir olgu bildirilmiştir (65). Amerikan Ginsenginin varfarinin etkisini ve INR değerini azalttığını gösteren bir klinik çalışma (66) yayınlanmıştır. Ayrıca, hipoglisemik aktivitesi olduğu da bildirilmiştir (67)

Eleutherococcus senticosus bitkisinin kökleri olan Sibirya Ginsengi, stresin etkilerine karşı direnç sağlayan bir adaptojen olarak bilinmektedir. Etkisinden sorumlu olan bileşikler lignan glikozitleridir (11). CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleri üzerine anlamlı bir inhibisyon veya aktivasyon etkisi bulunmadığı belirlenmiş olan (68) Sibirya Ginsenginin, digoksin ile benzer bileşenler içermesi nedeniyle serum digoksin düzeylerinin yüksek bulunmasına yol açtığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (69,70).

Sonuç olarak, ginseng türleri önerilen dozda kullanıldığında güvenilir olarak kabul edilmektedir.

DEVE DİKENİ (*Silybum marianum*, Meryem ana dikeni, Milk thistle)

Çiçekli bitkinin tohumları kullanılır. Ekstresinin yüzde 70'i silimarin adı verilen flavonolignanlar karışımından oluşmaktadır. Bu karışımın başlıca bileşeni silibindir. Tarihsel olarak hepatotoksisite ve safra kesesi hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır (11). Yapılan bazı *in vitro* incelemeler silimarinin, CYP3A4, CYP2C9 ve uridindifosfatglukuronosil transferaz enzimlerinin aktiviteğini azalttığını göstermiştir (71- 73). İki ayrı araştırma grubu tarafından yapılan klinik araştırma sonuçları ise deve dikeninin CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4 ve UGT1A enzimleri üzerindeki etkisinin anlamlı ölçüde olmadığı yönündedir (74,75).

MEYAN KÖKÜ (*Glycyrrhiza glabra*, Licorice)

Glycyrrhiza glabra bitkisinin rizom ve kökleri olan meyan kökünün etkinliğinden sorumlu olan glisirizin, glisirik asidin potasyum ve kalsiyum tuzlarının karışımıdır. Şekerden 50-150 kez daha tatlı olan bir glikozittir. Diğer bileşenler arasında flavonoidler ve glukoz ile sakkaroz bulunur. Kortikosteroidlere benzer etki yaptığı bilinmektedir. Hafif antiinflamatuvar ve mineralokortikoid etki gösterir. Ürünleri peptik ülser, üst solunum yolları enfeksiyonları, romatoid artirit ve addison hastalığında kullanılır (11). Meyan kökü, oral ve topikal kortikosteroidlerin etkisini artırır (76). Hipertansiyon, hipokalemi ve ödem oluşumuna sebep olabilir ve kardiyak glikozitlerine duyarlılığı artırarak konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir (77,78). Fazla miktarda kullanıldığında sodyum ve su atımını azaltır. Diüretiklerin antihipertansif etkisine engel olabilir (79). Meyan kökünün sulu ekstresinin CYP3A4 substratı olan midazolamın farmakokinetiğini etkilemediği, buna karşın glisirizin ve glisiretik asidin insanlarda CYP3A4'ü indüklediği gösterilmiştir. Bu sebeple standardizasyon datası olmadan 3A4 substratı ilaçlarla eş zamanlı alınması sakıncalıdır (80). Ayrıca, varfarinin etkisini artırarak kanama riski oluşturduğu bildirilmiştir (81).

KEDİ OTU (*Valeriana officinalis*, Valerian)

Bitkinin düşük sıcaklıkta kurutulmuş kökleri uykusuzluk, depresyon, anksiyeteye ve gastrointestinal spazmlara karşı kullanılır. Etkin bileşenlerinin çoğunluğunu valterat bileşiğinin oluşturduğu valepotriat adı verilen epoksiiridoid esterleridir. Bitkinin sedatif etkisinin bu

ester türevlerinden ya da seskiterpen türevlerinden kaynaklandığı tartışmalıdır (11). Genel olarak güvenli olduğu kabul edilir. Bir *in vitro* çalışmaya dayanarak CYP3A4 üzerinde inhibisyon etkisi bulunduğu bildirilmiş (82), ancak daha sonra yapılan klinik çalışmalar ile CYP1A2, CYP2D6,2E1 ve CYP3A4 enzimlerinin etkinliği üzerine olan etkisinin klinik olarak anlamsız olduğu gösterilmiştir (19,83). Buna karşın, merkezi sinir sistemi depresanlarının etkisini artırdığı, lorazepam, pasiflora ve valerianı bir arada kullanan kişilerde el titremesi, baş dönmesi, çarpıntı ve kas yorgunluğu geliştiği rapor edilmiştir (84).

KARA YILAN OTU (*Actaea racemosa*, Black Cohosh)

Bitkinin ürünlerinde kurutulmuş rizom ve köklerinden hazırlanan etanol ekstresi kullanılır. Fitoöstrojen etkilerini taklit eder, menopoz öncesi döneminde şikâyetlere karşı hormon terapisine alternatif olarak kullanılır (85). Hipotansif etkisi sebebiyle antihipertansif ilaçlarla farmakodinamik etkileşimi olabilir. Salisilatlar, antikoagülanlar, metronidazol ve disulfram etkileşim riski taşıyan diğer ilaçlardır. Kendisi, CYP2D6 enzimi ile metabolize olur. CYP2D6 enzimini zayıf olarak inhibe ettiğine işaret eden çalışmalar varsa da klinik olarak anlamlı değildir (49). Çalışmalar genel olarak CYP enzimleri ve P-gp üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (86-88). Hepatotoksik olduğu ile ilgili bir kanı olmakla birlikte hayvan ve insan denemeleri bunu desteklememiştir (89,90).

TURNA YEMİŞİ (*Vaccinium macrocarpon*, Cranberry)

İdrar yolları enfeksiyonlarına karşı ve böbrek taşı oluşumunu önlemek için kullanılan, antibakteriyel, antiinflamatuvar etkileri de olduğu bildirilen yaban mersininin suyundan hazırlanan tablet ve kapsül formundaki ürünleri bilinmektedir. Biyoaktif bileşenleri; proantosiyanidinler, antosiyanidinler, fenolik asitler, terpenler, flavonoidlerdir (91).

Varfarin kullanmakta olan hastalar aynı zamanda turna yemişi suyu içtiklerinde INR değerinde artış, bazılarında ise kanamalar olduğunu ifade eden olgu raporları bildirilmiştir (92-96). Bu olgular, turna yemişinin varfarin ile etkileşerek antikoagülan etkisini artırdığını düşündürmektedir. Ancak, bu etkileşimi destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Yapılan klinik araştırmalar

turna yemişinin varfarin metabolizmasında etkili olan CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri ile CYP1A2 enziminin aktivitelerini etkilemediğini göstermiştir (97-99). Turna yemişinin başka bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

CÜCE PALMIYE (*Serenoa repens*, Saw palmetto)

Yüz yıl önce Amerikan yerlileri tarafından meyvaları erkeklerde üriner sistem sorunlarına karşı kullanılmış olan bu bitkinin kurutulmuş meyvalarının heksan ya da etanol ekstresinden hazırlanan tablet ve kapsülleri iyi huylu prostat büyümesi için kullanılmaktadır. CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4 enzimleri ile yapılan klinik incelemeler cüce palmiyenin bu enzimler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (74,100). İlaç etkileşimleri yönünden güvenli olduğu kabul edilmektedir.

ALOE VERA (*Aloe vera*)

Polisakkaritler ve başta antrakinonlar olmak üzere fenolik bileşikler içerir. Yara ve deri ülseri tedavisi ve laksatif olarak kullanılmaktadır. Ağızdan alındığında diyare, hipokalemi, psödomelanoz, böbrek yetmezliği, fototoksikite gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir (101). Batıda laksatif olarak ve kozmetik ürünlerde kullanılmaktadır.

ALIÇ (*Crataegus oxyacantha*, Hawthorn)

Alıç bitkisinin meyveleri, çiçekleri ve yaprakları sindirim sorunları, nefes darlığı, böbrek taşları ve kardiovasküler hastalıklar için kullanılır. Kapsül formunda ürünleri bulunmaktadır. Hipotensif, antihiperlipidemik, antihiperglisemik, anksiyolitik, immünomodülatör ve antimutajenik etkileri olduğu bildirilmiştir (102). Bu etkileri bileşiminde bulunan flavonoidlerden kaynaklanır (103). P-glukoprotein substratı olan digoksinin farmakokinetiklerini etkilemediği bildirilmiştir (104). Antihipertansif etkisi nedeniyle antihipertansif ilaçlarla ya da fosfodiesterez-5-inhibitörü ilaçlarla aynı zamanda kullanılması hipotansiyona yol açabilir.

KEDİ PENÇESİ (*Uncaria tomentosa*, Cat's claw)

İmmünostimulan ve antiviral aktiviteye sahiptir. Soğuk algınlığı ve gribi önleyici, kronik yorgunluk sendromu tedavisi için kullanılır (105). İmmünostimulan, antiviral aktivite etkilerinden dolayı romatoid artrit ve AIDS hastaları için de kullanılmaktadır (106,107). Ekstesinden hazırlanmış tablet ve kapsülleri bulunmaktadır.

CYP3A4 enzimini inhibe ettiği ve dolayısıyla proteaz inhibitörleri atazanavir, ritonavir ve sakonavirin plazma derişimlerini yükselttiği gösterilmiştir (108).

ÇİN MELEK OTU (*Angelica sinensis*, Danggui, Dong Quai)

Geleneksel Çin tıbbında kullanılan bu bitkinin bileşenleri basit alkil ftalidler; fenilpropanoidler, benzenoidler ve doğal vitamin K antagonisti olan kumarinlerdir. Menopoz sendromları, menstrüasyon düzensizlikleri gibi jinekolojik sorunlar, kansızlık, kabızlık ve kemik zedelenmelerinde kullanılır. İlaç etkileşimleri ile ilgili klinik veri çok azdır. İçerdiği kumarinlerin antikoagülan etkisi vardır, varfarin ile birlikte farmakodinamik etki ile aşırı antikoagülan etki oluşur (109,110). CYP 3A4 ve 1A enzimleri üzerine inhibisyon etkisi olduğu bilinmektedir (111).

DAHURİAN MELEĞİ (*Angelica dahurica*, Bai Zhi)

Geleneksel Çin tıbbında önemli yeri olan, analjezik ve antipiretik etkisi olduğu kabul edilen bir bitkidir. Köklerinden yararlanılmaktadır. Kapsül ve uçucu yağ ekstresi gibi ürünleri pazarlanmaktadır. Majör biyoaktif bileşenleri furanokumarinler, kumarinler ve skopoletinidir. Anjelika ekstresinin CYP2E ve CYP3A enzimlerini inhibe ettiği ve ayrıca benzodiazepin reseptörlerini etkilediği bildirilmiştir. Yüksek dozda ancelikanın tolbutamid ve diazepamın farmakokinetiklerini değiştirdiği belirtilmektedir (112).

ÇİN ADA ÇAYI (*Salvia miltiorrhiza*, Danshen, Chinese salvia, red salvia)

Geleneksel Çin tıbbının önemli bir bitkisi olan Çin ada çayının, kök ve rizomlarından hazırlanan kapsül ve tabletleri, miyokard enfarktüs ve iskemik inme gibi kardiovasküler sorunlara karşı kullanılmaktadır. Başlıca etkin bileşenleri diterpen kinonlar yapısındaki tanşinonların kardiyoprotektif, antiplatelet, antiinflamatuar, hepatoprotektif, nefroprotektif, antimutajenik ve anti-HIV etkileri olduğu belirtilmektedir (56). İntestinal CYP3A4 ü indükleyici etkisi olduğu bilinmektedir (113). Varfarin ile etkileşerek etkisini artırır (114,115).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bitkisel besin desteklerinin gittikçe yaygınlaşan kullanımına karşın ilaçlarla etkileşimleri hakkındaki bil-



gilerin henüz yeterli olduğu söylenemez. Olgu raporlarındaki verilerde, deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlarda çelişkilerin bulunduğunu gösteren örneklere rastlanmaktadır: Kavanın CYP3A4, CYP2C9, CYP2C219 ve CYP2D6 enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi potansiyeli taşıdığını gösteren bir invitro çalışmaya (27) karşın, yapılan klinik çalışmalar bunu doğrulamamıştır (20,21). Sarımsağın CYP 3A4, 2C9 ve CYP 2D6 enzimleri üzerindeki etkisinin incelendiği *in vitro* (34) ve klinik (35) iki çalışmanın sonuçları birbirine uymamaktadır. Ginkgonun antiplatelet aktivitesi olduğunu, aspirin ve ibuprofen ile etkileşme riski bulunduğunu düşündüren olgu raporlarına (44-46) karşın yapılan klinik denemeler bu etkileşmeyi doğrulamamıştır (47,48). Ayrıca, sitokrom P450 enzimleri ile etkileşimi konusunda yapılan incelemelerde de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkinin, çalışmalarda bileşenlerin farklı derişimde olduğu ginkgo örneklerinin kullanılmış olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (49,14,12). Asya Gingsenginin varfarin ile etkileşimi konusunda da çelişkili sonuçlar bulunduğu görülmektedir. Bu ürünün varfarinin antikoagülan etkisini azalttığını gösteren olgu raporuna (58) karşın, yapılan klinik deneyler ginseng ekstresinin varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmedeğini göstermiştir (18,59,60). Turna yemişi ile varfarin arasındaki etkileşim konusunda da farklı sonuçlar alınmıştır. Varfarin kullanan hastalar aynı zamanda turna yemişi suyu içtiklerinde INR değerinde artış, bazılarında ise kanamalar olduğunu ifade eden olgu raporlarına (92-96) karşın, yapılan klinik araştırmalar turna yemişinin varfarin metabolizmasında etkili olan CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri ile CYP1A2 enziminin aktivitesini etkilemediğini göstermiştir (97-99).

Bitkisel kaynaklı ürünlerin ilaçlarla etkileşimleri, çok sayıda bileşen içermesi ve özellikle etkin bileşen miktarı yönünden standardizasyonun gereken düzeyde sağlanamaması nedeniyle çoğunlukla karmaşıktır. Bu etkileşimler, kullanıcının yaşı, genetik yapısı ve mevcut hastalıklarına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle ileri yaştaki kişiler, fazla sayıda reçeteli ilaçlarla birlikte, hekim ya da eczacıya danışmaksızın zararlı etkileri hakkında bilgi sahibi olmadığı destek ürünlerini kullanmaktadır. Sağlık otoritelerinin, toplumu besin desteklerinin herhangi bir hastalığın tedavisi için değil, sadece diyetle karşılanamayan besin öğelerini tamamlamak üzere kullanılması gerektiği konu-

sunda bilinçlendirmesi, bu ürünlerin sağlık uzmanına danışmaksızın rastgele kullanılmaması konusunda uyarılması, hekimlerin hastalarına ilaç reçete ederken ya da ameliyat öncesinde, kullandığı destek ürünleri hakkında bilgi alması, eczacıların da yeterli klinik çalışmalar yapılmadan sürekli yenileri piyasaya çıkan ürünler konusunda kişileri bilgilendirmesi toplum sağlığı yönünden önemlidir. Ürünlerin daha güvenilir, etkin ve standart şekilde topluma sunulabilmesi için de satış öncesi etkinlik ve güvenilirlik kontrollerinin daha etkili yapılabilmesine olanak sağlayacak yasal düzenlemelerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ürünlerin pazarlanmasında da sorunlar yaşanmaktadır. Gerçeğe aykırı sağlık beyanlarına güvenilmemesi, önerilen kullanım dozlarının aşılmasına yol açabilen ve bitkisel kaynaklı olması nedeniyle daha güvenilir olduğu düşüncesi gibi yanlış kanıların düzeltilmesi, beyan edilmemiş bileşenler içeren ve ciddi sorunlara yol açan ürünlerin kullanılmaması için toplumun bilinçlenmesine katkıda bulunulması gerekmektedir.

Received Date/Geliş Tarihi: 11.12.2019

Accepted Date/Kabul Tarihi: 07.01.2020

REFERANSLAR

1. Karaarslan T, Özdemir E, Sungur S. Besin destek ürünleri ve ilaçlarla etkileşimleri: vitamin ve mineraller. Journal of Medical Sciences. 2019;1:9-19
2. Coxeter PD, McLachlan AJ, Duke CC, Roufogalis BD. Herb-drug interactions: an evidence based approach. Curr Med Chem. 2004;11(11):1513-25.
3. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(1):1-16.
4. Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals. Integr Cancer Ther. 2009;8(3):208-27
5. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. Med Princ Pract. 2012;21(5):404-28.
6. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. An Updated Systematic Review. Drugs. 2009; 69(13): 1777-1798
7. Dasgupta A. Review of Abnormal Laboratory Test Results and Toxic Effects Due to Use of Herbal Medicines Am J Clin Pathol. 2003;120:127-137
8. Paula G, Russell P, Allen FS. Herbal and Dietary Supplement-Drug Interactions in Patients with Chronic Illnesses Am Fam Physician. 2008;77(1):73-78
9. Kaye AD, Kucera I, Sabar R. Perioperative anesthesia clinical considerations of alternative medicines. Anesthesiol Clin North Am. 2004 Mar;22(1):125-39.
10. Adrian Wong BSc (Hons) MRCP (UK) Stephen A Townley MBBCh, BSc, MRCP, FRCA. Herbal medicines and anaesthesia. Continuing Education in Anaesthesia



- Critical Care & Pain. 2011;11(1):14–17
11. Dewick PM. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, Second Edition John Wiley & Sons, 2002.
 12. Boullata JI, Armenti VT. Handbook of Drug-Nutrient Interactions. 2nd ed. Humana Press Inc: 2004.
 13. Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). Clin Pharmacol Ther. 1999;66(4): 338–45
 14. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. 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. 2005;22(6):525–39.
 15. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM, ve ark. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 191–197.
 16. Izzo AA. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42(3):139–48.
 17. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999;12: 7-10
 18. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC ve ark. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(5):592–9.
 19. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, ve ark. 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. 2005;77(5):415–26.
 20. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Hartsfield F, Thaden J, Williams DK, ve ark. Supplementation with goldenseal (*Hydrastis canadensis*), but not kava kava (*Piper methysticum*), inhibits human CYP3A activity *in vivo*. Clin Pharmacol Ther. 2008 ;83(1):61–9.
 21. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, ve ark. 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. 2008;52(7):755–63.
 22. Gurley BJ, Swain A, Barone GW, WilliamsDK, Breen P, Yates CR, ve ark. Effect of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and kava kava (*Piper methysticum*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. Drug Metab Dispos. 2007; 35: 240–245.
 23. Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, ve ark.. Composition of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (*Piper methysticum*). Arch Int Pharmacodyn Ther. 1989;301: 66–80.
 24. Singh YN, Singh NN. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. CNS Drugs 2002;16 (11): 731–43.
 25. Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. Hum Psychopharmacol. 2001;16(4):353–6.
 26. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between Kava and alprazolam. Ann Intern Med 1996; 125 (11): 940–1
 27. Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kava lactones. Drug Metab Dispos. 2002; 30:1153–1157.
 28. Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. Kava and dopamine antagonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58 (5):639–40.
 29. Meseguer E, Taboada R, Sánchez V, Mena MA, Campos V, García De Yébenes J. Life-threatening parkinsonism induced by kava-kava. Mov Disord 2002;17(1):195–6
 30. Teschke R, Gaus W, Loew D. Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity. Phytomedicine. 2003;10(5):440–6.
 31. Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with kava, a herbal remedy. BMJ. 2001;322:139.
 32. Parkman CA. Another FDA warning: kava supplements. Case Manager. 2002;13:26–28.
 33. Peyman M, Surosh M, Milad M, Shahin A, Shadi S. Therapeutic Uses and Pharmacological Properties of Garlic, Shallot, and Their Biologically Active Compounds. Iran J Basic Med Sci. 2013;16(10):1031–1048.
 34. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P4503A and P-glycoprotein inhibition by garlic. J.Pharm. Pharmaceut. Sci. 2001;4:176–184
 35. Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2003; 74: 170–7
 36. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, ve ark.. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 276–87
 37. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, ve ark. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. J Pharm Pharm Sci. 2001;4(2):176–84
 38. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Fallow J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis. 2002;34:234–8
 39. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. Mol. Nutr Food Res 2007;51:1386–97
 40. Laroche M, Choudhri S, Gallicano K, ve ark.. Severe gastrointestinal toxicity with concomitant ingestion of ritonavir and garlic [abstract]. Can J Infect Dis 1998; 9 Suppl. A: 471P
 41. Burnham BE. Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. Plastic and Reconstructive Surgery. 1995;95(1):213.
 42. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. J Clin Pharm Ther. 2002;27(6):391–401.
 43. Sheela CG, Augusti KT. Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. Indian J Exp Biol. 1992;30(6):523–6.



44. Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L. Ginkgo biloba: case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg*. 2001;67:33-35.
45. Bebbington A, Kulkarni R, Roberts P. Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J Arthroplasty*. 2005;20(1):125-6.
46. Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis*. 2003;167:367.
47. Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63: 333-338.
48. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC ve ark. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 425-432.
49. Stacy SS, Kanan S, Alvina L. Drug-Botanical Interactions: A Review of the Laboratory, Animal, and Human Data for 8 Common Botanicals. *Integrative Cancer Therapies*. 2009;8(3) 208-227.
50. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni GB. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:679-80.
51. Kupiec T, Raj V: Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 755-758.
52. Gorski JC, Huang S-M, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, ve ark. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:89-100.
53. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, *Echinacea purpurea*, and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med*. 2005;11:433-439
54. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, ve ark. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:428-440
55. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK: Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St John's wort, *Echinacea*, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 772-779.
56. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, ve ark. Herb-Drug Interactions A Literature Review, *Drugs*. 2005;65 (9): 1239-1282
57. Lee FC, Ko JH, Park JK, Lee JS. Effects of Panax ginseng on blood alcohol clearance in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1987;14(6):543-6.
58. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(6):692-3.
59. Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, Doo HK, Lee BC: Interaction between warfarin and Panax ginseng in ischemic stroke patients. *J Altern Complement Med* 2008; 14: 715-721.
60. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, Yoon IK, Chang BC, Gwak HS: Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol* 2010; 145: 275-276.
61. Jung KY, Kim DS, Oh SR, Lee IS, Lee JJ, Park JD ve ark. Platelet activating factor antagonist activity of ginsenosides. *Biol Pharm Bull* 1998; 21 (1): 79-80
62. Kuo SC1, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Antiplatelet components in Panax ginseng. *Planta Med* 1990; 56 (2): 164-7
63. Cui X, Sakaguchi T, Shirai Y, Hatakeyama K. Orally administered Panax ginseng extract decreases platelet adhesiveness in 66% hepatectomized rats. *Am J Chin Med* 1999; 27 (2): 251-6
64. Jones BD, Runikis AM. Interaction of ginseng with phenelzine. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7(3):201-2
65. Bilgi N, Bell K, Ananthkrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother*. 2010; 44:926-928.
66. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2004;141(1):23-7.
67. Vladimir V, Mark PS, John LS, Uljana B-Z, Lawrence AL, Robert GJ ve ark. Similar Postprandial Glycemic Reductions With Escalation of Dose and Administration Time of American Ginseng in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1221-1226
68. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Markowitz JS. Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(5):519-22.
69. Dasgupta A, Wu S, Actor J, Olsen M, Wells A, Datta P. 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*. 2003;119(2):298-303.
70. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ*. 1996;155(3):293-5.
71. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(11):1270-3.
72. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. 2004;32: 587-594.
73. Zuber R, Modrianský M, Dvorák Z, Rohovský P, Ulrichová J, Simánek V ve ark. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res*. 2002;16: 632-638.
74. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, ve ark. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76: 428-40.



75. Van Erp NP, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar HJ, Nortier JW. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2005;11: 7800-7806.
76. Chen M-F, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn*. 1991; 38: 167-75.
77. Nobata S, Ohira T, Nagae H, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. Licorice induced pseudoaldosteronism in a patient with a non-functioning adrenal tumor. *Hinyokika Kyo*. 2001;47: 633-635
78. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, Shiigai T. Glycyrrhizin (licorice) induced hypokalemic myopathy: report of 2 cases and review of literature. *Eur Neurol*. 1992;32: 44-51.
79. Brouwers AJ, van der Meulen J. ['Licorice hypertension' also caused by licorice tea]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2001;145(15):744-7
80. Li HY, Xu W, Su J, Zhang X, Hu LW, Zhang WD. In vitro and *in vivo* inhibitory effects of glycyrrhetic acid on cytochrome P450 3A activity. *Pharmacology*. 2010; 86: 287-292.
81. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(13):1221-7; quiz 1228-30.
82. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, Jordan SA. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharm Sci*. 2004;7(2):265-273
83. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, Gefroh HA, ve ark.. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004;32(12):1333-1336.
84. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altamiras J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res*. 2009;23:1795-1796.
85. Office of Dietary Supplements. Dietary Supplement Fact Sheet: Black Cohosh. Office of Dietary Supplements. [Erişim:30.11.2019].
Erişim adresi: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/BlackCohosh-HealthProfessional/>
86. Wanwimolruk S, Wong K, Wanwimolruk P. Variable inhibitory effect of different brands of commercial herbal supplements on human cytochrome P-450 CYP3A4. *Drug Metabol Drug Interact* 2009; 24: 17-35.
87. Gurley B, Hubbard MA, Williams DK, Thaden J, Tong Y, Gentry WB, ve ark.. 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*. 2006;46:201-213.
88. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breen P, Yates CR, ve ark.. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifugacemoso*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab Dispos*. 2006;34:69-74.
89. Mazzanti G, Di Sotto A, Franchitto A, Mastrangelo S, Pezzella M, Vitalone A, ve ark.. Effects of *Cimicifuga racemosa* extract on liver morphology and hepatic function indices. *Phytomedicine*. 2008;15:1021-1024.
90. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, ve ark.. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause*. 2008;15(4, pt 1):628-638.
91. Jeffrey BB, Terri AC, Aedin C, Penny K, Amy H, Claudine M, ve ark.. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. *Advances in Nutrition*. 2013;4(6):618-632
92. Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after F concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;15;65(22):2113-6.
93. Griffiths AP, Beddall A, Pegler S: Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *J R Soc Promot Health* 2008; 128: 324-326.
94. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L: Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003; 327:1454.
95. Paeng CH, Sprague M, Jackevicius CA: Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clin Ther*. 2007;29:1730-1735.
96. Rindone JP, Murphy TW: Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther*. 2006;13:283-284.
97. Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, Thames G, Minutti C, Bowerman S. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 2057-2061
98. Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam - probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:833-839.
99. Ansell J, McDonough M, Zhao Y, Harmatz JS, Greenblatt DJ. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49: 824-830.
100. Markowitz JS1, Donovan JL, Devane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, ve ark.. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):536-542.
101. Xiaoqing G, Nan M. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects, *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2016. 34(2):77-96.
102. Orhan IE. .Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) - A Cardiotonic Herb. *Curr Med Chem*. 2018;25(37):4854-4865
103. Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(5):417-22.
104. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol*. 2003;43:637-64
105. Erowele GI, Kalejaiye AO. Pharmacology and therapeutic uses of cat's claw. *American journal of health-system pharmacy*: 2009;66(11):992-5
106. Piscosa J, Rodriguez Z, Bustamante SA, Okuhama NN, Miller MJ, Sandoval M.



- Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res*. 2001; 50: 442-8.
107. Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M. Randomized double-blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29: 678-81.
108. López Galera RM, Ribera Pascuet E, EstebanMur JJ, Montoro Ronsano JB, Juárez Giménez JC. Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1235-1236.
109. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy*. 1999; 319: 870-876.
110. Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS. Danggui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1995;20(1):55-60
111. Guo LQ, Taniguchi M, Chen QY, Baba K, Yamazoe Y. Inhibitory potential of herbal medicines on human cytochrome P450-mediated oxidation: properties of Umbelliferous or Citrus crude drugs and their relative prescriptions. *Jpn J Pharmacol*. 2001; 85 (4):399-408
112. Ishihara K, Kushida H, Yuzurihara M, Wakui Y, Yanagisawa T, Kamei H, et al. Interaction of drugs and Chinese herbs: pharmacokinetic changes of tolbutamide and diazepam caused by extract of *Angelica dahurica*. *J Pharm Pharmacol*. 2000; 52(8): 1023-9
113. Qiu F, Wang G, Zhang R, Sun J, Jiang J, Ma Y. Effect of danshen extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69: 656-662.
114. Chan TY. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 501-504.
115. Yu CM, Chan JC, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by danshen. *J Intern Med*. 1997; 25: 337-339.