

BİTKİSEL İLAÇLAR*

KONU
62

Mine Sibel GÜRÜN, Öner SÜZER

Bitkisel tıp

Günümüz tıbbında geleneksel sistemlere, özellikle bitkisel ilaçlarla tedaviye ilgi giderek artmaktadır. Bu artış gelişmiş ülkelerde son 20 yılda olmuştur. Şu anda bitkisel ilaçların bütün dünyadaki toplam pazar payının 2000 yılı için yaklaşık 60 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir ve bunun dünyadaki yıllık ilaç pazarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2000 yılındaki raporunda, Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yaşayan insanların yaklaşık %50'sinin alternatif-destekleyici tedavi metodlarından birini kullandıklarını ve bu metodlar içinde en çok kullanılanın da bitkisel ilaçlar olduğunu açıklanmıştır. Aynı raporda Çin'de kullanılan bitkisel ilaçların, aynı ülkede total olarak kullanılan ilaçların yaklaşık %30-50'ni oluşturduğu ve ekonomik açıdan daha sıkıntılı olan ülkelere ise (Afrika kıtası gibi) halkın halen geleneksel tedavi metodlarını kullandığı ifade edilmiştir. Hastalar bu ilaçları zaten kullandıkları için bu durumu yok saymak olası değildir. Bu konuda bitkisel ilaçlar hakkındaki mevcut durum sunulmuştur.

Bitkisel ilaç nedir?

WHO tarafından 1991 yılında Cenevre toplantısında yapılan tarife göre bitkisel ilaç (*herbal medicine*); bitkisel drog veya karışımlarını olduğu gibi veya değişik preparatları halinde etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş, tıbbi ürünler veya müstahzarlardır. Bu ürünlerde terapötik etkinliği olduğu kabul edilen aktif maddeler ve miktarları uygun analitik metodlar

kullanılarak tanımlanmalıdır. Bitkisel ilaçlarda da, konvansiyonel ilaçlarda aranan kalite, güvenilirlik ve etkinlik şartlarının bulunması istenir.

Bitkisel ilaç ve bitkilerle tedavi ile ilgili terimler de bu alandaki gelişmelere bağlı olarak hızlı bir değişime uğramıştır. Değişik araştırmacılar tarafından **fitofarmaka**, **fitomedisin**, **fitofarmasötik** gibi terimler kullanılsa da "bitkisel ilaç" terimi Türkçe'de en çok kabul gören ve kullanılan terimdir. Bitkisel ilaç kullanılarak yapılan tedaviye ise "bitkilerle tedavi" (**fitoterapi**) kelimesinin yanında "**fitofarmakoterapi**" adı da verilmektedir.

Bitkilerle tedavinin Dünya'daki durumu

Yukarıda açıklandığı gibi bitkiler, dünyanın pek çok ülkesinde geleneksel olarak halk ilacı, gıda desteği veya bitkisel ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Halk ilacı olarak kullanım, hekim ve ilaca ulaşmanın zor olduğu Afrika, bazı Asya ve Güney Amerika ülkelerinde görülmekte ve adeta modern tıp ile yarışmaktadır. ABD'de bitkisel ilaçlar daha çok gıda desteği (**nutrasötik**) kapsamında değerlendirildiği için FDA onay ve kontrolünün dışında tutulmuşlardır. Son yıllarda bu ürünlerin kontrolsüz satışından doğan ve halkın sağlığını tehdit eder bir durumun ortaya çıkması sonucunda farmakognistler, toksikologlar ve diğer konu ile ilgili araştırmacılar, bitkisel ilaçların yapısı, etkisi, stabilitesi, yan etkileri konusunda çok sayıda araştırma yayınlamaya başlamışlardır.

* Bu konunun önemli bir kısmı ANKEM Dergisi 18.cilt 2.sayı (2004)'de 133-136. sayfalarda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mine Sibel Gürün imzasıyla yayımlanmıştır. Bu kitapta basımı için dergi editöründen ve derleme yazarından izin alınmıştır. Derlemenin kaynaklarına daha önce basıldığı metinden ulaşılabilir.

Bu sayfa Süzer Farmakoloji kitabından alıntıdır.

Konu 62

Bu çabaların sonucunda bitkisel ilaçlar ve droglarla ilgili ayrıntılı monograflar (bitkisel ürünün tanıtımı yanında kimyasal içeriği, farmakolojik etkileri, kabul edilen endikasyonları, kontrendikasyonları, yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimleri, dozaj, kalite, gereksinimleri, tavsiye edilen saklama koşulları gibi bilgileri geniş olarak ve literatürler ışığında veren kılavuzlar) hazırlanmış ve yayımlanmıştır. Bitkilerin ilaç olarak kullanıldıkları önemli bir sistem de “Avrupa Tipi Bitkisel Tedavi”dir. Bu sistemde teşhis, modern tıp sisteminin kaideleri ile yapılır. Hastanın ayrıntılı anamnezi ve muayenesi, gerekli laboratuvar tetkikleri yapılarak konulan teşhise göre bitkisel ilaç kullanılır. Bu sistemde bitkisel ilaçların, bitkisel ilaç tarifine tam bir uygunluk göstermesi gerekmektedir. Konu ile ilgili olarak Avrupa Farmakopesi, Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi (ESCOP; internet erişimi www.escop.com) tarafından ayrıntılı bitkisel drog monografları yayımlanmıştır. Avrupa ülkeleri üretim tekniklerini geliştirmişler ve bitkisel ilaçlarını İyü ilaç üretimi (GMP) kurallarına göre üretmeye başlamışlardır.

Türkiye’de bitkisel tıp ve sorunlar

1987 yılından itibaren, Sağlık Bakanlığı’nın bitkisel ilaç politikası kesinti ve dalgalanmalar gösterdiği için bu ürünleri ithal etmek isteyenler Tarım Bakanlığına başvurmuş ve gıda desteği şeklinde izin alarak bu ürünleri (*Ginseng*, *Ginkgo biloba*) piyasaya sürmüşlerdir. Bu yol çok sayıda bitkisel zayıflama çayı ve bitkisel ilaçlar için de kullanılmıştır. Tarım Bakanlığı izin verme işini, Türk Gıda Kodeksi çıktıktan sonra daha yoğun bir şekilde yapmaya başlamış ve aslında ilaç gibi eczanelerde satılması gereken birçok ürün, eczane dışında aktar ve benzeri dükkanlarda, süpermarketlerde, zincir mağazaların dükkanlarında satılmaya başlamıştır. 2002 yılında Tarım Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı arasında bir protokol imzalanarak bu tür ürünlerin ruhsatlandırılma ve ithal izinleri Sağlık Bakanlığı’na devredilmiştir. Bununla birlikte bu konudaki sorunlar tam olarak aşılabilmiş değildir.

Türkiye’de çok az sayıdaki preparatın dışında, bu ürünlerin satışı konu ile ilgisi olmayan kişiler tarafından yapılmaktadır. Bu konuda basılı, sözlü ve görsel yayın organlarında abartılı yayınlar yapılmakta ve konunun uzmanlarına danışılmamaktadır. Ayrıca bir fiyat kontrol mekanizması olmadığı için son derece yüksek fiyata satılan ve mucize ilaçlar olarak takdim edilen bu ürünlerin kontrolsüz kullanımının önlenmesi gerekmektedir. Bunun için Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere hekimlere, eczacılara, eğitim kurumlarına (tıp ve eczacılık fakülteleri) ve meslek örgütlerine (TTB, TEB) büyük sorumluluklar düşmektedir.

Bitkisel ilaçlar da kalite, güvenilirlik ve etkililik sorunu ve modern tıp ile entegrasyonu

Bitkisel tıbbın modern tıp ile entegre olabilmesi için konunun kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından değerlendirilmesi gerekir. Kullanılan bitkisel ilaçların etkililiğini ve güvenilirliğini direkt olarak etkileyebileceği için aslında en önemli konu “kalitedir”. Şu anda bütün dünyada kullanılan ürünlerin kaliteleri arasında en alt sınırdan en üst sınıra kadar değişen basamaklarda neredeyse bir uçurum bulunmaktadır. WHO 2004 yılında yayınladığı raporunda bitkisel ilaç ticareti yapılan birçok ülkede yasal düzenlemelerin yeterli olmadığını, bu ürünlerin kalite kontrol, etkililik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmadığını ve bunun da halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturabileceğini ifade etmektedir. Aynı raporda özellikle Çin, Hindistan, Pakistan’dan diğer ülkelere ihraç edilen ürünlere dikkat çekilmekte ve bunların mutlaka en azından güvenilirlik açısından kontrol edilmesi önerilmektedir.

Bitkisel ilaçların kalitesini etkileyen en önemli nedenler tür farklılıkları, diurnal ve mevsimsel değişikliklere bağlı olarak aktif kimyasal maddelerin bitki içindeki miktarlarının değişebilmesi, çevresel faktörler, farklı tarım metodları, hasat sonrası depolama, bitkisel ilaçların üretimindeki farklılıklar, toksik maddelerle kontaminasyon ve benzeri nedenlerdir. Bitkilerin mikroplarla, mikrobiyal

toksinlerle, çevresel toksik maddelerle veya ağır metallerle kontamine olması nedeniyle bunlardan elde edilen ürünlerin kullanımının da yan etkilere yol açması kaçınılmazdır. Üretim kalitesi ise, GAP (*good agricultural practise*) ve GMP (*good manufacturing practice*) kurallarına sıkı sıkıya bağlı bir şekilde üretilen ürünlerle ve pazarlama sonrası yapılan gözetim çalışmaları ile düzeltilebilir.

Bitkisel tıbbın modern tıp içerisinde gerçek anlamda yer alamamasındaki en önemli engel ise bu ilaçlarla ilgili yeterli klinik farmakolojik bilgilerin olmamasıdır. Bitkisel tıp ve modern tıbbın geçerli bir integrasyona kavuşabilmesi için klinik ve farmakolojik çalışmalar birlikte yürütülmeli ve yan etkiler özellikle ilaç etkileşimleri dikkatli bir şekilde monitorize edilmelidir. Bu şekilde, etkili olduğu düşünülen bitkisel ilaçların, modern tıp ile integrasyonu güvenli ve bilimsel bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Bitkisel ilaçlar ve yan etkileri

Bitkisel ilaçlar hakkında birçok kişi genel olarak “*bunlar doğal ürünlerdir, o nedenle güvenlidir*” görüşünü benimsemiştir. Bu görüş tüm dünyada bu ürünlerin kullanımının hızla artmasına neden olmuştur. Sadece ABD’de bitkisel ilaç kullanımının 1990-1997 yılları arasında %380 oranında arttığı bildirilmektedir. Bununla birlikte “*doğaldır, o halde zararsızdır*” fikrinin doğru olmadığını yapılan klinik çalışmalar açık bir şekilde göstermiştir. Kişilerin özellikle hekim veya eczacı kontrolü olmadan kendi kendilerine veya uzman olmayan kişilerin tavsiyeleri ile kullandıkları bitkisel ilaçlar ve ürünler yaşamı tehdit edebilecek ölçüde ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu konu ile ilgili olarak, özellikle lisansı olmayan, kalite, etkililik ve güvenirliliği gösterilmemiş, etiketlenmesi ve standardizasyonu uygun olarak yapılmamış, daha çok denetimsiz ve reçetesiz ilaçların kullanımının artması üzerine başta ABD ve Avrupa olmak üzere tüm dünyada yan etkilere dikkat çekmek için yapılan bilimsel yayınların sıklığı belirgin şekilde artmıştır. Bu yan etkiler daha çok öngörülemeyen, doza-bağımlı olmayan, bazen çok ufak etkisiz dozda bile or-

taya çıkabilen, olağan-dışı ve potansiyel olarak daha ciddi reaksiyonlardır. Ayrıca kullanılan bu tür ilaçların konvansiyonel olarak kullanılan diğer ilaçlarla etkileşebilme olasılığı da unutulmamalıdır. Bitkisel ilaçların gebelerde, süt veren annelerde kullanılması sakıncalıdır. Ayrıca bu tür ürünlerin çocuklarda kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Çünkü çocukların fizyolojileri erişkinlerden farklıdır, metabolik enzim sistemleri tam olarak gelişmemiştir ve vücut ağırlıklarına göre doz ayarlaması yapılmadığı için toksik dozlara kolaylıkla ulaşılabilmesi mümkündür. Bunun yanında çok miktarda ilaç kullanmak durumunda olan yaşlı hastalar ise ilaç etkileşimleri bakımından en çok sorgulanması gereken hasta grubudur. Günümüzde çok sık olarak kullanılan bazı bitkisel ilaçların ilaç etkileşimleri ve bilinen yan etkileri konunun sonundaki tabloda verilmiştir. Burada verilen ilaç etkileşimleri ve yan etkilerden de anlaşılacağı gibi özellikle cerrahi operasyon geçirecek olan hastalar, bitkisel ilaç kullanımı açısından mutlaka sorgulanmalı ve bitkisel ilaç kullanımına operasyon tarihinden yaklaşık 2-3 hafta önce son verilmelidir.

Echinacea

Özellikle üst solunum yollarının viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarına karşı profilaksi amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu etkisi içinde bulunan alkilamidlerin, poliasetilenlerin ve esansiyel yağların farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yapılan prelinik çalışmalarda *Echinacea*’nın immünstimülan etkileri olabileceği gösterilmiştir fakat bu ilacın immünsupresif ilaçlarla olası etkileşmelerine dair bilimsel bir veri bulunmamakla birlikte özellikle organ transplantasyon operasyonları sırasında bu olası etkileşmenin daha da önem kazanacağı vurgulanmaktadır. Ayrıca 8 haftadan daha uzun süre kullanıldığında immünsupresyon yapabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu da cerrahi sonrası dönem için risk taşımaktadır (yara iyileşmesinin gecikmesi, fırsatçı enfeksiyon riskinde artış gibi).

Echinacea’nın alerjik reaksiyonlara da yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle bu bitkinin

Konu 62

astım, atopi veya alerjik riniti olan hastalarda kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir. Bunların dışında olası hepatotoksik etkilerinden dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatli olunmalıdır.

Yapılan araştırmalarda perioperatif dönemde en çok kullanılan bitkinin (yaklaşık %32-48) *Echinacea* olduğu gösterilmiştir. *Echinacea* ile ilgili farmakokinetik çalışma bulunmadığı için bu bitkinin kullanımına anestezi uygulamasından mümkün olduğu kadar uzun bir süre önce son verilmesi önerilmektedir.

Garlic (sarımsak)

Sarımsak çok yaygın olarak kullanılan ve etkileri en geniş olarak araştırılmış tıbbi bitkisel ürünlerden birisidir. Bilinen etkileri arasında kan basıncını azaltmak, serum lipid ve kolesterol seviyesini düşürmek ve trombus oluşumunu azaltmak sayılabilir. Bu etkileri primer olarak özellikle içeriğinde bulunan alisin maddesinden kaynaklanmaktadır. Sarımsak, trombosit agregasyonunu dozla ilişkili bir şekilde inhibe eder ve bu etkisi muhtemelen irreversibldir. Aynı zamanda diğer trombosit inhibitörlerinin de (prostasiklin, indometasin vb.) etkisini potansiyelize eder.

Sarımsak ile yapılan farmakokinetik çalışmaların çok yeterli olmaması ile birlikte trombosit fonksiyonları üzerine olan irreversibl inhibitör etkisinden dolayı cerrahi operasyonlardan en az 7 gün önce kullanımına son verilmelidir.

Ginkgo biloba

Kognitif (bilişsel) hastalıklar, periferel vasküler hastalıklar, yaşla ilişkili makular dejenerasyon, vertigo, tinnutus ve erektil disfonksiyonda kullanılan bir bitkisel üründür. Yapılan çalışmalar *Ginkgo biloba*'nın Alzheimer ve infarkta bağlı demansda kognitif performansı stabilize edebildiği veya düzelttiğini göstermiştir. Bu etkisi içinde bulunan terpenoidlerin ve flavanoidlerin farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır.

Ginkgo biloba'nın vazoregülasyonu

değiştirdiği, bir antioksidan, nörotransmitter modülatörü ve trombosit-aktive edici faktörü inhibe edebildiği düşünülmektedir. Özellikle trombosit-aktive edici faktörü inhibe edebilmesi nedeniyle perioperatif dönemde kullanımına dikkat etmek gerekir.

Ginkgo'nun içinde bulunan terpenoidlerin biyoyararlanımının yüksek olduğu gösterilmiştir. Oral uygulamadan sonra terpenoidlerin eliminasyon yarılanma ömürleri 3-10 saat arasında değişmektedir. Buna göre perioperatif dönemde olası kanama komplikasyonundan kaçınmak için *Ginkgo* kullanımına operasyondan en az 36 saat önce son vermek gerekmektedir.

Ginseng

En popüler olanı Asya ve Amerika *Ginseng*'i olarak bilinen türleridir. Vücudu strese karşı koruduğu ve homeostaza yardımcı olduğu için "adaptojen" olarak tanımlanmıştır. Farmakolojik etkilerinin çoğunu içeriğinde bulunan ginsenoidler aracılığı ile meydana getirir. Ticari olarak bulunan *Ginseng* preparatları içeriklerinde bulunan ginsenoid miktarlarına göre standardize edilmiş olabilir.

Ginseng'in farmakolojik profili farklı ve zıt etkili ginsenoidler nedeniyle tam olarak anlaşılabilir. Etki mekanizması klasik olarak bilinen steroid hormonlarınkine benzemektedir. Özellikle tip II diyabetlilerde postprandiyal kan şekerini düşürücü etkileri nedeniyle terapötik kullanım potansiyelleri bulunmaktadır. Fakat meydana gelen hipoglisemi kontrol edilemeyecek düzeyde olabilir ve bu durum operasyon öncesi aç bırakılmış olan hastalarda sorun yaratabilir. Ayrıca deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda *Ginseng*'in koagülasyon üzerine de olumsuz etkisi olabileceğine dair şüpheler bulunmaktadır. Trombosit agregasyonunu irreversibl olarak inhibe edebildiği gösterilmiştir.

Yapılan farmakokinetik çalışma sonuçlarına göre oral yoldan kullanıldığında plazma yarılanma ömrünün 0.8 ve 7.4 saat arasında değiştiği gösterilmiştir. Fakat trombosit agregasyonu üzerine olan olası irreversibl

inhibitör etkisi nedeniyle planlanan operasyon tarihinden en az 7 gün önce kullanımının durdurulması tavsiye edilmektedir.

Efedra

Ma Huang olarak bilinir ve geleneksel Çin tıbbının en yaygın kullanılan bitkilerinden birisidir. Genel kullanım amaçları arasında kilo vermeyi sağlamak, enerjiyi arttırmak ve astım benzeri solunum yolu problemleri bulunmaktadır. *Efedra*, efedrin, psödoefedrin, norefedrin, metilefedrin ve norpsödoefedrinde oluşan alkaloidleri içerir. Piyasada bulunan *efedra* preparatları genellikle içeriğindeki efedrin dozuna göre *standardize* edilmişlerdir.

Efedra, katekolaminerjik α_1 , β_1 ve β_2 reseptörleri doğrudan uyarır ve ayrıca noradrenalin salınımını artırır. Kan basıncı ve kalp hızında dozla ilişkili bir artışa yol açar. *Efedra*'nın kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerine yan etkileri ile ilgili çok fazla sayıda yayın yapılmıştır. Her ne kadar efedrin intraoperatif dönemde gelişen hipotansiyon ve bradikardi için rutin olarak kullanılan bir ilaç olsa da kontrol edilmemiş operasyon öncesi kullanımı önemli problemlere yol açmaktadır. Bu sorunlar arasında serebral ve koroner arterlerde gelişen vazospazm nedeniyle karşılaşılan miyokard infarktüsü ve trombotik strok sayılabilir. Ayrıca *Efedra* kullanan hastalarda halotan anestezisi de bir risk taşımaktadır. Çünkü bilindiği gibi halotan miyokardın katekolaminlere duyarlılığını artırır. *Efedra* aynı zamanda miyokarda hipersensitiviteye yol açarak eozinofilik infiltrasyonla seyreden ve kardiyomiyopati ile karakterize bir klinik tabloya yol açabilir. Uzun süre *efedra* kullanımı endojen katekolaminlerin baskılanması nedeniyle taşiflaksiye yol açabilmekte ve sonuç olarak operasyon sırasında hemodinamik problemler ortaya çıkabilmektedir.

İnsanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre efedrinin yarılanma ömrü yaklaşık 5.2 saattir. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda

Efedra kullanımı ile ilgili gelişebilecek bir komplikasyondan (miyokard infarktüsü, strok, katekolamin depleksiyonuna bağlı kollaps) kaçınmak için operasyondan en az 24 saat önce kullanımına son vermek gerekmektedir.

St. John's wort (sarı kantaron)

Hypericum perforatum olarak bilinen bitkinin genel adıdır. Hafif ve orta derecedeki depresyonun kısa süreli tedavisinde etkili olabildiği klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Fakat major depresyonun tedavisinde etkili değildir. Farmakolojik aktivitesi içeriğinde bulunan hiperisin ve hyperforinden kaynaklanmaktadır. Ticari preparatları genel hiperisin miktarına göre *standardize* edilir. *St. John's wort*, nöronlarda serotonin, noradrenalin ve dopamin gerialımını bloke eder.

Bu bitkisel ilacın kullanımında en önemli sorun, birlikte kullanılan diğer ilaçların metabolizmasını önemli ölçüde etkileme-değiştirme potansiyeline sahip olmasıdır.

Karaciğerde bulunan sitokrom CYP3A4 enziminin metabolik aktivitesini artırır. Buna bağlı olarak bu enzimle metabolize edilen bazı önemli antiviral ilaçlar (indinavir), etinil östradiol ve siklosporinin plazma konsantrasyonunu azaltır. *St. John's wort* kullanımına bağlı organ transplant reddi ile ilişkili vakalar bildirilmiştir. CYP3A4 enziminin substratı olabilecek ilaçlar arasında alfentanil, midazolam, lidokain, kalsiyum kanal blokörleri, serotonin reseptör antagonistleri de bulunmaktadır ve bu ilaçların plazma konsantrasyonunu azaltır. *St. John's wort* ayrıca sitokrom P450C9 enzimini de indükler. Bu enzim varfarinin metabolizması için de önemlidir ve varfarinin antikoagülan etkisini azaltır. Ayrıca digoksinin de farmakokinetiğini değiştirebildiği gösterilmiştir. Sitokrom P450 sisteminin izoenzimleri, substratları ve indükleyicileri hakkında daha fazla bilgi için bkz. Tablo 2.7.

İnsanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda hiperisin ve hiperforinin tek doz oral kullanımından sonra plazma yarılanma ömürlerinin sırasıyla 43 saat ve 9 saat olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli yarılanma ömrü

Bu sayfa Süzer Farmakoloji kitabından alıntıdır.

Konu 62

ve birçok ilacın metabolizmasında meydana getirdiği değişiklikler nedeni ile operasyon tarihinden en az 5 gün önce kullanımını durdurmak gerekmektedir. Bu durum özellikle organ nakli yapılacak hastalarda ve antikoagulan tedavi alması gereken hastalarda büyük bir önem taşımaktadır.

Valerian (kedi otu)

Uykusuzluğa karşı yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Farmakolojik etkisini içeriğinde bulunan seskuiterpenler aracılığı ile meydana getirir. Ticari preparatları valerenik asit olarak *standardize* edilmiştir. *Valerian* dozla ilişkili olacak şekilde sedasyon ve uyku oluşturur. Bu etkisini GABA nörotransmisyonunu artırarak yaptığı düşünülmektedir. Deney hayvanlarında barbiturat ile oluşturulmuş uyku durumunu uzattığı gösterilmiştir. Bir hastada ise *Valerian* kullanımının bırakılması ile operasyon sonrasında benzodiazepin benzeri yoksunluk tablosuna benzer şekilde deliryum ve kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkmış ve oluşan tablo benzodiazepin tedavisi ile düzeltilmiştir. Bu tablo gözönüne alındığında *valerian*'ın anestezi ilaçlarla etkileşebileceği düşünülmektedir.

Farmakokinetik özellikleri bilinmemekle birlikte yanılanma ömrünün kısa olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte gelişebilecek fizyolojik bağımlılık gözönüne alında *Valerian* kullanımına operasyon tarihinden haftalar önce son verilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Licorice (meyan kökü)

Solunum ve sindirim sistemi problemlerinde yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Farmakolojik etkisini içeriğinde bulunan glisirhizin aracılığı ile meydana getirir. Yan etkileri arasında kan basıncı artışı, aritmi ve sodyum retansiyonu sayılabilir. Ayrıca diüretiklerle birlikte kullanıldığında oluşabilecek olan belirgin hipopotasemi nedeniyle kalp durması gelişebildiği literatürde bildirilmiştir. Meydana getirdiği elektrolit değişiklikleri nedeniyle operasyon sırasında EKG değişikliklerine (QT intervalinde uzama) yol açabileceği gösterilmiştir. Karaciğer

enzimlerinden CYP3A4'ün metabolik aktivitesini arttırabilir ve buna bağlı olarak birçok ilacın metabolizmasını değiştirebilir. Ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Farmakokinetik özellikleri ile ilgili bir bilgi bulunmamakla birlikte kullanımına operasyon tarihinden en az 1 hafta önce son verilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Aloe vera

Hem kozmetik amaçla topikal olarak ve hem de laksatif etki için sistemik olarak kullanılan bir bitkidir. Topikal uygulamada yara iyileşmesi ve psöriyazisde olumlu etkileri gösterilmiştir. Antiinflamatuvar, antikanser, antiartritik, antibakteriyel, hipoglisemik, antiülser ve lipid düşürücü etkilerinin de olabildiği öne sürülmüş fakat bu etkiler günümüze kadar yeterli ve iyi planlanmış klinik çalışmalarla bilimsel olarak desteklenmemiştir.

Laksatif etkisini içeriğinde bulunan antrakinonlar ve antronlar aracılığı ile kolon mukozasındaki sodyum-potasyum ATPaz enzimini ve klor kanallarını inhibe ederek gösterdiği anlaşılmıştır. Uzun süreli kullanımda başta elektrolit dengesizliği olmak üzere birçok yan etkiye yol açabileceği gösterildiğinden, laksatif amaçla 2 haftadan uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında (oral antidiyabetikler, diüretikler, digoksin, kortikosteroidler) yan etki görülme olasılığı artmaktadır. Ayrıca prostaglandin sentezi ve trombosit agregasyonu inhibe edebildiği gösterilmiştir. Farmakokinetik özellikleri bilinmemekle birlikte operasyon tarihinden en az 1 hafta önce kullanımını durdurmak gerekmektedir.

Tablo 62.1: Sık olarak kullanılan bazı bitkisel ilaçların ilaç etkileşimleri ve majör toksik etkileri.

Bitkisel ilaç	İlaç etkileşimleri (birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar)	Yan etkiler/uyarılar
<i>Echinacea</i>	İmmünsupresanlar Antineoplastikler Antiarritmikler Antifungaller	Hepatotoksik olabilmesi nedeniyle 8 haftadan fazla kullanılmamalıdır. Ayrıca hepatotoksik olduğu bilinen ilaçlarla kombine edilmemelidir. Multipl skleroz, hematolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, tüberküloz ve AIDS'te kontrendikedir. Anestezi alacak olan hastaların ameliyat öncesi kullanımı bırakmaları gerekmektedir. Papatya alerjisi olanlar kullanmamalıdır.
<i>St. John's wort</i>	Antineoplastikler Antiviral ilaçlar (proteaz inhibitörleri) Digoksin Teofilin Antidepresan ilaçlar MAO inhibitörleri Antikoagülan ilaçlar Oral kontraseptifler	Hipotansiyon Hipertansif atak Fotosensitivite Konstipasyon Anestezi alacak olan hastaların ameliyat öncesi kullanımı bırakmaları gerekmektedir.
<i>Gingko biloba</i>	Antikoagülan ilaçlar (varfarin, heparin, tiklopidin, klopidogrel, dipridamol) Antiagregan ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) Parasetamol Pentoksifilin E vitamini Yukarıdaki ilaçlar ile birlikte kullanıldığında spontan kanama riskini arttırabilir. İnsulin ve oral antidiyabetik ilaçlar (diyabetik hastalarda kan şekerini düşürdüğü için dikkatli kullanılmalıdır). Antiepileptik ilaçların etkinliğini azaltır	Cerrahi operasyonlardan en az 36 saat önce kullanımı durdurulmalıdır.
<i>Ginseng</i>	Kumadinin'in etkilerini arttırarak kanama problemlerine yol açabilir. Digoksin ile kullanılmaz. Bazı antidepresanlar ile birlikte kullanıldığında beklenmeyen yan etkileri olabilir. Morfin ile birlikte kullanılmaz (morfin'in etkisini azaltır).	Hipertansiyonda kullanılmaz. Östrojen seviyelerini arttırabilir. Östrojene bağımlı kanser hastaları kullanmamalıdır. Cerrahi operasyonlardan en az 7 gün önce kullanımı durdurulmalıdır. Bipolar hastalıkta kullanılmamalıdır. Diyabetliler kullanmamalıdır.
<i>Garlic (sarımsak)</i>	Antikoagülan ilaçlar Bazı antiviral ilaçlar Hipoglisemik ilaçlar Antiagregan ilaçlar	Antikoagülan ve antiagregan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında kanamalara yol açabilir. Cerrahi operasyonlardan en az 7 gün önce kullanımı durdurulmalıdır. Kan şekeri düzeyini değiştirebildiği için diyabetlilerde dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncını düşürebildiği için hipotansif hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Konu 62

Tablo 62.1: Sık olarak kullanılan bazı bitkisel ilaçların ilaç etkileşimleri ve majör toksik etkileri (devam).

Bitkisel ilaç	İlaç etkileşimleri (birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar)	Yan etkiler/uyarılar
<i>Efedra</i>	Digoksin Halotan Guanetidin MAO inhibitörleri Kafein Dekonjestan ilaçlar	En çok yan etki bildirimi yapılan bitkisel ilaçtır. Aşağıdaki yan etkilere yol açabilir: Tremor İrritabilite - uykusuzluk Miyokard infarktüsü Kan basıncı artışı Aritmi Strok Konvüzyon Baş ağrısı Bulantı kusma İşeme bozuklukları
<i>Aloe vera</i>	Oral antidiyabetik ilaçlar Diüretikler Kortikosteroidler Digoksin	Dermatit yapabildiği gösterilmiştir. Duyarlı kişilerde aritmilere yol açabilir. Diyare meydana getirebilir.
<i>Licorice</i>	Antihipertansif ilaçlar Antiarritmik ilaçlar Digoksin Diüretikler (loop, tiazit) MAO inhibitörleri Oral kontraseptifler	Kan basıncı üzerine belirgin etkisi olabilir. Belirgin hipotansiyon meydana getirebilir. Sodyum retansiyonu yapabilir. Aritmi ve EKG değişikliklerine yol açabilir. Menstrüel siklus değişikliklerine yol açabilir.
<i>Ginger (zencefil)</i>	Antikoagülan Antiagregan ilaçlar H ₂ reseptör blokerleri Proton pompa inhibitörleri Antihipertansif ilaçlar İnsulin ve oral antidiyabetik ilaçlar	Antikoagülan ve antiagregan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında kanamalara yol açabilir. Mide asidi sekresyonunu arttırabildiği için ülser tedavisinin başarısız olmasına yol açabilir. Kan basıncı ve kan şekerini azaltabilir.
<i>Valerian</i>	Hipnotik ilaçlar Benzodiazepinler Antidepresan ilaçlar Genel anestezipler Kas gevşetici ilaçlar Alkol	Yanda verilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında baş dönmesi ve uyku hali meydana getirebilir. Benzodiazepin benzeri bağımlılık ve yoksunluk tablosu oluşturabilir. Genel anestesinin süresini uzatabilir.