

## **HOŞGÖRÜYLE GELEN FELAKET: BİTKİSEL ÜRÜN-İLAÇ ETKİLEŞMELERİ**

Yrd. Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

İlaç tedavisinin etkililiği yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ilacın veriliş zamanı, çevresel faktörler ve diyet, sosyal çevre ve ruhsal durum, patofizyolojik durumlar, genetik polimorfizm, ilacın farmasötik şekli ve veriliş yolu gibi kullanılan ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleriyle ilişkili çok sayıda faktöre bağlıdır (1). Ayrıca kullanılan ilacın etkisini değiştiren önemli bir faktör de birlikte kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimlerdir. Bu durum özellikle yaşlılık döneminde önemlidir. Yaşla birlikte hastalık görülme sıklığı ve buna bağlı olarak birden fazla hastalığın birlikte görülme olasılığı arttıkça çok sayıda ilacı aynı anda kullanma zorunluluğu da ortaya çıkmaktadır. Yani çoklu ilaç kullanımı yaşlanma ile birlikte artmaktadır. Hastanın farklı doktorlara giderek çok sayıda reçete alması, reçetelere çok sayıda ilaç yazılması, doktorların fazla sayıda ilaç yazmaya eğilimli olmaları, hastaların fazla sayıda ilaç beklentileri, yaşlılarda tanıya değil semptomaya yönelik olarak ilaç kullanılması, hastanın veya doktorun tercihi olarak kullanılan ilaçların otomatik olarak tekrar yazılması, çok sayıda reçetesiz ilaç satılması, yaşlı hastaların aile bireylerinden veya çevreden ilaç alarak kullanma eğiliminde olması, kadın olmak, eğitim düzeyinin düşük olması, yaşlılıkla birlikte birden fazla hastalığın sıklıkla bir arada bulunabilmesi gibi nedenlerle ileri yaş grubunda çoklu ilaç kullanımı klinik bir sorun oluşturmaktadır. Çok sayıda ilacın kullanılması maliyet yönünden sakıncalar doğurduğu gibi, aynı zamanda, hastalarda karışık tedavi rejimlerine uyum (uyunç) bozukluklarına da neden olmakta; en önemlisi birden çok ilacın birlikte kullanımı ilaç-ilac etkileşimlerinin ya da kullanılan ilaçlara bağlı yan tesirlerin daha sık görülmesine yol açmaktadır.

İlaçların etkisinin değişmesiyle ilgili özel bir durum ise klasik ilaçlarla bitkisel (*herbal*) ürünlerin birlikte kullanımınıdır. Günümüzde her yaş grubunda görülmekle birlikte daha sık olarak yaşlılarda doktor tarafından verilen ilaçlar yanı sıra bitkisel kaynaklı ürünlerin de kullanımı ve buna bağlı ilaç etki değişimleri tespit edilmektedir. Çeşitli mağaza veya aktarlardan rahatlıkla temin edilebilen bitki kökenli ürünler üzerinde, günümüzde kullanılan tıbbi ilaçlar kadar ayrıntılı olarak araştırma yapılmamaktadır. İçerdikleri maddeler, bunların miktarı ve etkileri net olarak belli değildir. Bu ürünlerin kullanılması durumunda hangi aktif maddenin/lerin ne miktarda dolaşıma geçtiği bilinmemektedir. Ayrıca birlikte kullanıldıkları ilaçlarla da sık olarak etkileşime girebilmekte ve ciddi yan tesirlere veya kullanılan ilacın

etkisinin aşırı artmasına ya da ortadan kalkmasına yol açabilmektedir. Bilinçsiz bir şekilde kullanılan bitkisel ürünler direkt olarak da ciddi yan tesirlere neden olabilmektedir. Örneğin, konstipasyona karşı çok sık tercih edilen “sinameki otu”nun (*Cassia Acutifolia* veya *C. Angustifolia*) gereğinden fazla kullanılması çok şiddetli ishallerde yol açabildiği gibi besinlerin ve ilaçların emiliminin gerçekleştiği bağırsak epitelinde de hasara yol açabilmektedir. İlaç etkileşimlerindeki yüksek risk çok iyi bilinmesine rağmen çeşitli çalışmalar reçeteli ilaç kullananların %14-31’inin klasik ilaçlarla bitkisel ürünleri birlikte kullandığını göstermektedir. Son yıllarda bitkisel ürünlerin satışındaki büyüme, birçok araştırmacının bitkisel ürün-ilaç etkileşiminin altında yatan farmakolojik mekanizmalara odaklanmasına yol açmıştır. Absorpsiyon, ilaç etkililiği ve tedavi çıktısında önemli bir role sahiptir. Absorpsiyonu etkilediği bilinen bitkisel ürünler, özellikle digoksin veya anti-kanser ajanlar gibi dar terapötik indekse sahip ilaçların plazma konsantrasyonlarını değiştirerek etkinin sub-terapötik düzeyde kalmasına veya toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (2). Bitkisel ürünlerin ilaç absorpsiyonu üzerine etkileri bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin klinik risk değerlendirmesi için başlangıç noktası olarak ele alınmakla birlikte greyfurt, karabiber ve acı biber gibi yaygın kullanılan besinlerin de bu etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Yapılan çoğu çalışmada bitkisel ürünlerin karaciğerde mikrozomal enzimler aracılığı ile gerçekleşen ilaç metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (Tablo 1) (3). Ancak elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinde sıkça rol oynayan bitkisel ürünlerden ikisi St John’s wort (*Hypericum perforatum*) ve kava (*Piper methysticum*)’dır. St John’s wort, günümüzde kullanılan birçok ilacın metabolizmasını gerçekleştiren CYP3A mikrozomal enzimleri üzerinde indükleyici etki gösterir ve sonucunda klaritromisin, benzodiazepinler, siklosporin, diltiazem, atorvastatin, estradiol, sildenafil gibi metabolizması bu enzim üzerinden gerçekleşen ilaçların plazma düzeyi düşer. Ayrıca benzer şekilde CYP2E1, 2C9, 2C19 ve 1A2 gibi diğer mikrozomal enzimlerin de etkilenebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kava kava ise birçok mikrozomal enzimin inhibisyonuna yol açarak bu enzimler üzerinden metabolize olan ilaçların plazma düzeylerinin yükselmesine neden olur.

**Tablo 1.** Karaciğer mikrozomal enzim fonksiyonları üzerine etki gösteren bitkisel ürünler ve etkileri

Bitkisel ürün	Karaciğer mikrozomal enzimleri üzerine etkileri
<i>Camellia sinensis</i> (yeşil çay)	CYP 3A4 ↓
<i>Citrus paradise</i> (Greyfurt)	CYP 3A4 ↓↓
<i>Cassia spp</i> (sena)	CYP 3A4 ↓↓
<i>Echinacea spp</i> (echinacea)	CYP 1A2 ↓
<i>Ginkgo biloba</i> (ginkgo)	CYP 2C19 ↑↑, CYP 3A4 ↑
<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	CYP 3A4 ↑↑, CYP 2E1 ↑↑

P glikoprotein (P-gp), intestinal hücre membranı ve karaciğer hücreleri üzerinde bulunan bir dışa atım (efflux) taşıyıcı molekülüdür. P-gp, ilaçların veya diğer maddelerin hücre membranından geçişini ve bu yolla ilaçların konsantrasyonu ve biyoyararlanımını düzenler. İlaçlar ve bitkisel ürünler P-gp'yi inhibe ederek veya indükleyerek ilaç biyoyararlanımını etkileyebilir. St John's wort'un P-gp'yi indüklediği; bunun sonucunda ilaçların absorpsiyonunu engelleyerek etkilerini azalttığı gösterilmiştir. P-gp'nin inhibisyonu ise ilaçların absorpsiyonunu artırarak etki gösterdikleri yerlerde aşırı etki hatta toksisite ortaya çıkmasına neden olur. Vinblastin, ketokonazol, ranitidin, kinidin, eritromisin, verapamil, diltiazem, indinavir P-gp transport sisteminin fonksiyonundan etkilenen ilaçlara örnek olarak verilebilir.

İlaçların ve bitkisel ürünlerin birlikte verilmelerine ait güvenlik ve riske yönelik çok sayıda klinik deney, çıktuların bireysel değişkenlikten etkilendiği gerçeğinin altını çizmektedir. Bu son durumun incelemesinde, farmakogenetik çalışmalar ana metabolik enzimler için çeşitli farklı genotiplere sahip gruplarda ilaçlarla bitkisel ürünlerin farklı muhtemel etkileşimlerinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Kural olarak, bitkisel ürünler ve bitkisel kaynaklı besin desteği arasındaki fark birincisinin tedavi ve koruyucu olarak kullanılırken ikincisinin sadece besleyici veya fizyolojik etkilere sahip olmasıdır. Bitkisel besin destekleri için "sağlık geliştirici" şeklinde reklam yapılmakta olup potansiyel ters etkileri ve ilaç etkileşimleri açısından çok ciddi değerlendirmeler gerekmektedir.

## Şifalı bitki-ilaç etkileşimleri

Bitkiler, sık rastlanan birçok hastalığın tedavisinde çok eski dönemlerden beri kullanılmaktadır, ancak, bitkisel ürünlerin etkileri farmakolojik çalışmalarla yeterince gösterilmemiştir.

Güvenlikle ilgili önemli bir konu, bitkisel ürünlerle klasik tedaviler arasındaki farmakolojik etkileşime bağlı ters (advers) etki riskidir (Tablo 2). Bu konu tüketicilerin, “doğal kaynaklı olması nedeniyle bitkisel ürünler güvenlidir” şeklinde ön-yargıya sahip olmaları ve bu ürünlerin doktora danışmadan kullanılıyor olmaları nedeniyle, sıklıkla göz ardı edilmektedir.

**Tablo 2.** Bitkisel ürün-ilaç etkileşimlere bağlı ortaya çıkan ters etkiler.

Bitkisel ürün	İlaç	Ters etki
<i>Aloe</i>	Digoksin, furosemid, tiazid grubu diüretikler	Hipokalemi, ilaç etkisinde değişiklikler
<i>Zencefil</i>	Antidiyabetik ajanlar	Ek hipoglisemik etki yaparak insülin salıverilmesinde artış
<i>Ginkgo</i>	Tiazid grubu diüretikler	Hipertansiyon
<i>Kava</i>	Levodopa	Etkide azalma
<i>St John's wort</i>	Paroksetin, sertralin	Letarji, serotonin sendromu riskinde artış
<i>Saw palmetto</i>	Kontraseptifler, estrogen	Antiöstrojenik etki
<i>Ekinezya, ginseng</i>	İmmünosupresör ajanlar	İmmünosupresör etkide değişiklikler
<i>Sarımsak (garlic)</i>	Antidiyabetik ilaçlar	Kan şekerinde düşme

A.B.D.'de ilaç etkileşimlerine bağlı her yıl 100.000'den fazla sayıda ölüm olmaktadır. Çeşitli farmakolojik özelliklere sahip birçok değişik tipte kimyasal bileşik içeren çok sayıda bitkisel ekstre ürünlerine marketlerde ulaşılabilir. Ekstrelerin bileşimi coğrafik kaynağa, hasat sırasında bitkinin gelişme evresine, hasat sonrası maruz kaldığı uygulamalara, standardizasyon kriterlerine ve stabilitesine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bazı koşullarda, bitkisel ürünler kontaminasyona uğrayabilir ve sonucunda içeriğinin belirlenmesi ve konsantrasyonu ile ilgili hatalara yol açabilir.

Bitkisel ürünlerin kullanımında diğer bir problem, bildirilmemiş ters reaksiyonlar ve bitkisel ürün-ilaç etkileşimleridir. Kullanıcılar ortaya çıkan ters etkilerden doktorlarına bilgi vermemektedir.

Özellikle çok sayıda ilaçla tedavi olan hastalarda ortaya çıkan bir problem de bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin tespit edilmesindeki güçlüktür. Dahası, tüketiciler sıklıkla bitkisel ürünlerin tamamen masum olduğuna inanmakta ve bu ters reaksiyonları ondan kaynaklanmayan, ilaç veya bitkisel ürünlerle tedavi edilmesi gereken, başka bir yeni hastalık olarak algılamaktadırlar. Ters etkilerin bildirimlerinin yeterince olmamasına ilave olarak bir diğer problem bildirimlerin kalitesi ile ilgilidir.

Klinik risk değerlendirme süreci, tüm tıbbi bakım süreci ile birlikte riskin azaltılmasına yardımcı olur. Bu süreç genel olarak üç safhaya ayrılır: riskin tanımlanması, riskin azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması ve benimsenmiş risk azaltma stratejilerinin bir son değerlendirmesi. De Smet, bu algoritmayı bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin klinik risk yönetimine adapte etmiş ve delillerin, olasılıkların ve önem derecesinin analizi vasıtasıyla tehlikenin doğru bir şekilde tanımlanması ve değerlendirilmesinin önemini altını çizmiştir (4). De Smet delilleri şu şekilde sınıflandırmıştır:

- 1-Hayvanlarda farmakodinamik çalışmalar; sınırlı *in vitro* çalışmalar
- 2-Yayınlanmış ancak tam olmayan vak'a takdimleri (case report)
- 3-İyi bir dokümantasyonla desteklenmiş tamamlanmış vak'a takdimleri (case report); vak'a serilerinin geriye dönük analizleri
- 4-Hasta veya sağlıklı gönüllülerde yapılan ancak farklı amaca yönelik klinik çalışmalar
- 5-Amaçla alakalı olarak hasta veya sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik çalışmalar

Bu sınıflandırmaya göre delillerin kalitesi küçükten büyüğe doğru sıralanmaktadır. Bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinde klinik risk yönetiminde riskin tanımlanması evresini riskin azaltılması ve sonuçların yeniden değerlendirilmesi programı takip etmelidir. Ancak, bitkisel ürün-ilaç arasındaki farmakokinetik etkileşimlerin kliniğe yansımaları birçok faktöre bağlıdır ve etkileşimlerin önceden tahmin edilebilmesi bu nedenle çok güçtür (5).

### **Bitkisel Ürünlerin (Herbal) Direkt Toksik Etkileri:**

Bitkisel ürünlerin birlikte kullanıldıkları ilaçlarla olan etkileşimlerine bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri yanı sıra kardiyak, pulmoner, renal, hematolojik, endokrin sistem üzerinde direkt toksik etkileri de ortaya çıkabilmektedir (3). Ma Huang (*Ephedra sinica*), efedrin-içeren bitkisel bir üründür. Genellikle kilo kaybettirici ajan olarak kullanılırken bronkospazm, astma, alerji tedavisi amacıyla da kullanılabilir. Ancak kullananlarda hipertansiyon, miyokart infarktüsü, inme, nöbet (tutarık) ve psikoz gibi toksik etkilerin

geliştiğine dair çalışmalar mevcuttur (6). Aşırı sempatomimetik aktivite sonucu ölüm vak'aları da saptanmıştır (7). *Sauropus androgynus*, lipid düşürücü ve sonucunda kilo kaybettirici olarak kullanılan bir bitkisel üründür. Toksik etkilerinin başlangıç semptomları uykusuzluk ve iritabilite olup ileri evrede dispnea ve öksürük gibi pulmoner semptomlar ortaya çıkar (8). *Aristolochia* ise afrodisyak olarak, antikonvülsan, immnostimlan, menstürasyon düzenleyicisi ve yılan sokmalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca artrit, gut, egzema, yara tedavisi, safra kesesi koliklerinin tedavisinde de bu bitkisel üründen faydalanılmaktadır. *Aristolochia* renal toksik ve karsinojenik etkileri olan *ristolochic asid* içermektedir (9). Ayrıca, renal tübüler hasar, renal atrofi, renal intertisyel fibrozise yol açtığına dair çalışmalar da mevcuttur (10, 11). *Ginkgo biloba* demans, Alzheimer's hastalığı, serebral vasküler yetmezlik, periferik arter hastalıkları, tinnitus, vertigo, iskemik inme, astma, bilişsel (kognitif) bozukluklar, hiperkolesterolemi, Raynaud's sendromu ve seksüel disfonksiyon gibi birçok hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır. *Ginkgo* kullananlarda istenmeyen kanamaların ortaya çıktığına dair çalışmalar yanı sıra (12, 13) bu tip yan tesirinin bulunmadığına dair de çalışmalar vardır. Diğer bir bitkisel ürün olan *Kava kava* ise anksiyete, stres, huzursuzluk, baş ağrısı, epilepsi, solunum yolu enfeksiyonları ve üriner yol enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir. Kronik kullanımlarda karaciğer enzimlerinde artışa yol açmakta, hatta karaciğer yetmezliği ve ölümle de sonuçlanabilen karaciğer hasarı meydana getirebilmektedir (14, 15). *Fucus vesiculosus* tiroid hastalıkları, iyot yetmezliği, guatr, obezite, artrit, bronşit, amfizem ve anksiyete tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca, romatizma, arteriosklerozis, sindirim bozuklukları ve genitoüriner bozukluklarda da diğer kullanım alanlarıdır. Yüksek miktarda iyot ve aynı zamanda arsenik ve kadmiyum gibi ağır metalleri, demir, B<sub>12</sub> vitamini de içermektedir. Bu nedenle uzun süre kullanımlarında hipertiroidi gelişmesine veya ağır metal zehirlenmelerine yol açabilmektedir (16, 17).

Sonuç olarak, sentetik ilaçlardan farklı olarak, bitkisel ürünlerin tedavide kullanımlarına ait bilgiler yüzyıllar boyu insanlarda denenmeleri ve yapılan gözlemlerle elde edilmiş olmakla birlikte yeterince gerçek farmakolojik çalışma yapılmamış, etki mekanizmaları, yan etkileri, ilaçlarla olan etkileşmeleri deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Kısıtlı sayıdaki çalışmanın sonuçları arasında ise çelişkiler mevcuttur. Bitkisel rnlerin yaygın olarak ve doktora danışmadan kullanılmaları nedeniyle çok sayıda yan tesirler ortaya çıkmakta; özellikle yaşlılarda, fizyolojik fonksiyonlar da gerilediği için, morbidite ve mortalite yönünden birçok olumsuz etkilere neden olmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak öncelikle yaşlılarda çok sayıda ilaç kullanımından kaçınılmalı; yaşlı hastaların

doktora danışmadan bitkisel ürün veya besin desteklerini kullanmaları engellenmeli, bu yönde bilgilendirmeler yapılmalı, yeni bir hastalık şikayetiyle doktora başvuran yaşlı hastalarda ilaç etkileşimleri veya bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri öncelikle araştırılmalıdır. Unutulmamalıdır ki “bitkisel üründür, zararı olmaz!” hoşgörüsü bir felaketle sonuçlanabilir.

## Kaynaklar

1. Kayaalp O, Onaran O, Dülger G. İlaçlar arasındaki etkileşimler Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp (Ed), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, on ikinci baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 2009, 101-109.
2. Colalto C, Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010 Sep; 62(3): 207-27.
3. Tovar RT, Petzel RM. Herbal toxicity. *Dis Mon.* 2009 Oct; 55(10): 592-641.
4. De Smet PAGM. Clinical risk management of herb–drug interactions. *Br J Pharmacol* 2006; 63(3): 258–67.
5. Butterweck V, Derendorf H. Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47(6): 383–97.
6. Ephedra. Natural Medicines Database. Therapeutic Research Faculty. Stockton, CA. Available at: [http://www.naturaldatabase.com/\(S\(qku2mt55awj5j4iammokfc45\)\)/home.aspx?cs=&s=ND](http://www.naturaldatabase.com/(S(qku2mt55awj5j4iammokfc45))/home.aspx?cs=&s=ND). Accessed January 2, 2008.
7. Theoharides TC, Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a Ma Huang containing drink. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17: 437-9.
8. Lin TJ, Lu CC, Chen KW, et al. Outbreak of obstructive ventilatory impairment associated with consumption of *Sauropus androgynus* vegetable. *Clin Toxicol.* 1996; 34:1-8.
9. Ko RJ. Safety of ethnic and imported herbal and dietary supplements. *Clin Toxicol.* 2006; 44:611-6.
10. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med.* 2000; 342: 1686-92.
11. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: Association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet.* 1993; 341: 387-91.
12. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet.* 1998; 352: 36.
13. Meisel C, John A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167: 367.
14. Escher M, Desmeules J, Giostra E, et al. Drug points: Hepatitis associated with kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001; 322: 139.
15. Russmann S, Lauterberg BH, Hebling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 68.
16. Baker DH. Iodine toxicity and its amelioration. *Exp Biol Med.* 2004; 229: 473-78.
17. Pye KG, Kelsey SM, House IM, et al. Severe dyserythropoiesis and autoimmune thrombocytopenia associated with ingestion of kelp supplement. *Lancet.* 1992; 339: 1540.