



Bitkisel Ürünler İle İlaç Etkileşimleri ve Yaratabileceği Toksisite



Yaşları 40-65 arası olan 100 sağlıklı birey üzerinde bitkisel ürün kullanımına dair yaptığımız bir anket çalışmasına katılanların %20'ye yakını reçete edilen ilaçların yanı sıra, en az bir tane vitamin, bitkisel ürün kullandıklarını belirtmişlerdir. Ankete dahil olan kişilere reçete yazılırken genelde hekimlerin kullandıkları destek ürünleri ile ilgili bilgi sormadıkları, dolayısı ile kendilerinin de bilgi vermedikleri ve kullandıkları ürünün hangi ilaçla nasıl etkileştiği konusunda bilgi sahibi olmadıkları saptanmıştır.

Prof. Dr. Semra Şardaş

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı
Farmakogenetik ve İlaç Güvenliliği
Araştırma ve Uygulama Birimi



Son yıllarda dünyada ve ülkemizde bitkisel ürünlerin doğal olmaları nedeniyle daha güvenli ve daha ekonomik sayılmaları sonucu tüketimlerinde sağlıklı insanların yanı sıra, çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaçlarla beraber kullanımında büyük artış gözlenmektedir. Bitkisel ürünlerin genelde tavsiyeler, reklamlar, medya yönlendirmesi üzerine sağlıklı koşullara uymayan yerlerden yetkisiz kişilerin önerileri ile alındığı bilinmektedir. Bu ürünlere ait akut ve kronik toksisite çalışmaları dahil hem prelinik hem de klinik çalışma verileri yoktur, standardizasyon ve kaliteleri ile ilgili bilimsel veriler eksiktir. Dolayısı ile vücuttaki emilimi, dağılımı ve vücut fonksiyonlarına etkisi, dozları, klinik etkililiği ve güvenliliği, alınan ilaçlarla etkileşimi, istenmeyen etkileri, kronik kullanımda ortaya çıkabilecek riskler, gebelikte kullanımı, gecikmiş toksisite verileri, kişinin genetik özelliği ve yarar/zarar oranı, kalite kontrol çalışmaları yapılmadığı için bu ürünlere "tehlikesizdir" ve "bitkisel ürünlerden kaynaklanabilecek advers etkiler sentetik ilaçlara kıyasla daha azdır" düşüncesi ile yaklaşmak son derece yanıltıcıdır. Ayrıca, bitkisel ürünlerin kişinin kullandığı ilaçlarla etkileşmesi sonucu ilacın farmakokinetik / farmakodinamik özelliklerini değiştirebileceği, enzim indüksiyonu veya inhibisyonu sonucu amaçlanmamış, istenmeyen zararlı etkilere yol açabileceği dikkate alınmalıdır. Ancak günümüzde bitkisel destek ürünlerine kolay erişim imkanı vardır ve doğal olmaları nedeniyle güvenli olduğu düşüncesi yaygındır. Bitkisel ürünlerin genelde tavsiyeler



üzerine, sağlıklı koşullara uymayan yerlerden, yetkisiz kişilerin önerileri ile alındığı bilinmektedir. Halbuki, bitkilerin bileşiminde bulunan maddelerin miktarları, yetiştikleri iklim, toprak, çevre, ekolojik koşullar, toplandıkları mevsim, gelişim evresi, toplandıktan sonraki işleme şekilleri, saklama koşulları, saklama süresi gibi çok sayıda faktör toksisitesini etkilemektedir. Zehirli maddelerin bitkideki dağılışı, türlere göre değişim gösterdiği gibi, bitkinin bütününde, kök ya da yaprak, rizom, çiçek, meyve ve tohum gibi farklı organlarında dağılım gösterebiliyor. Zehirlenmenin şiddeti de alınan miktara, bitkiyi tüketenin sağlık durumu ve yaşına, eşlik eden diğer ilaçlarla etkileşimine bağlı olarak farklılık gösterir.

Bitkisel ürünlerin fazla tüketilmesi interstisyel nefrite yol açarak, son dönem böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilmektedir. Bu durumun en fazla Hindistan, Pakistan Çin ve Afrika'da görüldüğü bildirilmektedir.

Bireyleri bitkisel ilaç kullanmaya iten diğer bir etken ise modern tıpta zaman zaman yayınlanan bilimsel araştırmalardır. Buna örnek olarak 'Folik




Asit'i verebiliriz. Haziran 2006'da sonuçlanan bilimsel araştırmalar folik asidin kanser baskılayan özellik gösterdiğini savunmuştur, ancak Kasım 2007'de kanser oranını artırdığı iddiası ortaya atılmıştır ve son yıllarda Cancer Epidemiol 2012 Feb;36(1):78-81 dergisinde yayınlanan meta analiz çalışması ile bu görüşü desteklemesi bilimsel verilerde yaşanan kaosu tipik örneğidir.

Diğer taraftan yaşları 40-65 arası olan 100 sağlıklı birey üzerinde bitkisel ürün kullanımına dair yaptığımız bir anket çalışmasına katılanların %20'ye yakını reçete edilen ilaçların yanı sıra, en az bir tane vitamin veya bitkisel ürün kullandıklarını belirtmişlerdir.




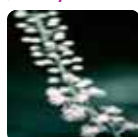
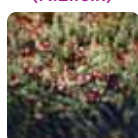


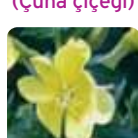
45 yaş sonrası kullanımın daha yaygın olduğu, eğitim düzeyi ve gelir yüksekliği ile kullanımın farklılık göstermediği ve ankete dahil olan kişilere reçete yazılırken genelde hekimlerin kullandıkları destek ürünleri ile ilgili bilgi sormadıkları, dolayısı ile kendilerinin de bilgi vermedikleri ve kullandıkları ürünün hangi ilaçla nasıl etkileştiği konusunda bilgi sahibi olmadıkları saptanmıştır.



Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Bitkisel Destek Ürünlerinin Etkileştiği İlaç Örnekleri

Bitkisel ürün	Etkileştiği ilaç örnekleri
<p>Garlic(Sarımsak)</p> 	<p>Parasetamol, Varfarin, Klorpropamid, HIV Proteaz inhibitörleri, Dekarbazin, kemoterapötikler Varfarin ile kullanıldığında, etkisini artırması sonucu kanama gözlenir.</p> <p>Diğer taraftan etkileşme sonucu http://www.drugs.com/drug-interactions/garlicindex.html?filter=3&generic_only=yaratabileceği klinik önemi olan ilaçlara bakınız</p>
<p>Ginkgo Biloba (Mabet ağacı bitkisi)</p> 	<p>Alkilyici ajanlar, Epipodofillotoksinler, Antrasiklinler, Varfarin, Aspirin, Omeprazol, Tiazid diüretikler, Tradazon, diğer kemoterapötik ilaçlar Aspirin ile kanamaya, varfarin ile hemoraja ve thiazide ile kullanıldığında da hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir.</p> <p>Klinik önemi olabilecek etkileşme örneklerine bakınız http://www.drugs.com/drug-interactions/ginkgo,ginkgo-biloba.html</p>
<p>Echinacea (Ekinezya)</p> 	<p>Camptoesin, Siklofamid, EGFR-TK inhibitörleri, Epipodofillotoksinler, Taksan ve Vinka alkaloidleri Alerji benzeri etkiler, anjiyodem, ürtiker, dispne ve bronkospazm görülmüştür.</p> <p>Etkileştiği Diğer minör ilaç örnekleri için http://www.drugs.com/drug-interactions/echinacea.html bakınız.</p>



<p>Soy (Soya)</p> 	<p>Tamoksifen Nardil ve parnate gibi ilaçlar soyada bulunan tiraminin yıkımını azaltır ve uzun vadede yüksek tansiyon gibi sonuçlara neden olabilir.</p> <p>Etkileştiği diğer ilaç örnekleri http://www.drugs.com/drug-interactions/calcium-vitamin-d,caltrate-600-with-d-plus-soy-index.html?filter=3&generic_only bakınız</p>
<p>Ginseng (Ginseng)</p> 	<p>Diğoksin, varfarin, MAO inhibitörleri, tamoksifen, varfarin ile kullanıldığında varfarinin etkisini azaltma, phenelzine ile kullanıldığında başağrısı, Indinavir'in düşük konsantrasyonuyla kullanıldığında HIV hastalarının tedavisinde başarısızlığa neden olmuştur.</p> <p>Bu gün için etkileştiği bilinen 113 ilaç listesi için http://www.drugs.com/drug-interactions/ginseng.html bakınız</p>
<p>St John's wort (Sarı kantaron)</p> 	<p>Siklosporin, fenprokomon, teofilin, amitriptilin, diğoksin, indinavir, nefazodon, sertraline, paroksetin, oral kontraseptifler, kemoterapötik ilaçlar.</p> <p>Paroksetin hidrokloridle kullanıldığında letarji, huzursuzluk ve bulantı http://www.drugs.com/drug-interactions/st-john-s-wort.html bakınız</p>
<p>Black cohosh (Karayılan otu)</p> 	<p>Disülfiram, leflunomid, teriflunomid, anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar ve diğer etkileştiği tartışılan ilaç grupları için http://www.drugs.com/drug-interactions/black-cohosh bakınız</p>
<p>Cranberry (Kızılcık)</p> 	<p>Kan sulandırıcı özelliğinden dolayı varfarin ile kullanıldığında etkisini artırır. http://www.drugs.com/drug-interactions/cranberry.html bakınız Valerian</p>
<p>(Kedi otu)</p> 	<p>Sodyum oxibate, tamoksifen, siklofomid, teniposid http://www.drugs.com/drug-interactions/valerian.html bakınız</p> <p>Alkol ve sedatif ilaçlarla alındığında etkilerini artırarak hastada aşırı uyku hali meydana getirir.</p>
<p>Milk thistle (Devedikeni)</p> 	<p>Voltaren, diazepam (valium), İbuprofen gibi CYP2C9 enzimleri tarafından indüklenen ilaçlara dikkat. Indinavir http://www.drugs.com/drug-interactions/milk-thistle.html bakınız</p> <p>Evening primrose</p>
<p>(Çuha çiçeği)</p> 	<p>Kemoterapötik ilaçlar, albümin desteği, phenobarbital ile alındığında ilaçların etkililiğinde düşüş. Diğer taraftan minör etkileşme gösterdiği ilaç örnekleri için http://www.drugs.com/drug-interactions/evening-primrose,evening-primrose-oil-index.html?filter=1&generic_only bakınız</p>



Bitkisel ürünlerin özellikle Kemoterapi ilaçları ile birlikte kullanılmasının sakıncalı olduğunu ortaya koyan bilimsel araştırmaların sonuçları aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 2: Kemoterapi ilaçları ile Etkileşerek Enzim İnhibisyon / İndüksiyonuna Neden Olabilecek Bitkisel Destekler

Sarımsak	CYP2E1 inhibisyonundan dolayı dekarbazin içeren maddelerle birlikte kullanılmalıdır. Yetersiz verilerden dolayı diğer kemoterapilerle de eşzamanlı kullanımları risklidir.
Ginkgo	Kamptotesinler, siklofosfamid, EGFR-TK inhibitörleri, epipodofilotoksinler, taksenler ve vinka alkaloidleri (CYP3A4 ve CYP2C19 inhibisyonu) ile kullanılmasında dikkatli davranılmalı, alkile edici ajanlar, anti-tümör antibiyotikler ve analogları (serbest-radikal süpürücü etkileri) ile tüketilmeleri de önerilmemektedir.
Ekinezya	Kamptotesin, siklofosfamid, EGFR-TK inhibitörleri, epipodofilotoksin, taksen ve CYP3A4'ü indükleyen vinka alkaloidleri ile kullanılmalıdır.
Soya	Tamoksifen (tümör büyüme inhibisyonu antagonizması), östrojen-reseptörü pozitif meme ve rahimçi kanseri tedavisi (tümör büyümesinin uyarılması) ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.
Ginseng	Kamptotesinlerin, siklofosfamid, EGFR-TK inhibitörleri, epipodofilotoksinler, taksenler ve vinka alkaloidleri (CYP3A4 inhibisyonu) ile dikkatli olunmalı, östrojen reseptörü pozitif meme ve rahim içi kanserlerinde (tümör büyümesinin uyarılması) ile kullanımlarında ise önerilmemektedir.
Sarı Kantaron	Tamoksifen (CYP2C9 inhibisyonu), siklofosfamid ve teniposide ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.
Kedi Otu	Karaciğer hasarı belirtileri olan önceden karaciğer hastalığı bulunan, ve/veya hepatotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde olan tüm hastalar kullanmamalıdır. Kamptotesinler, siklofosfamid, EGFR-TK inhibitörleri, taksen, epipodofilotoksin, ve vinka alkaloidleri (CYP3A4 indüksiyon) ile kullanımında temkinli davranılmalıdır.
Kava Üzüm çekirdeği	Kamptotesinlerin, siklofosfamid, EGFR-TK inhibitörleri, epipodofilotoksinler, taksenler ve vinka alkaloidleri (CYP3A4 indüksiyonu), alkile edici ajanlar, anti-tümör antibiyotikler ve platinyum analoglar (serbest radikal süpürücü etkileri) ile kullanırken dikkatli olunmalıdır.
Herbal Remedies in the United States: Potantial Adverse Interactions With Anticancer Agents, Journal of Clinical Oncology, Vol:22. No:12,2004	

Bitkisel ürünlerin sadece kanser tedavisini değil, hayati bir önem taşıyan anestezi ilaçlarını da etkilediği unutulmamalıdır. Bu konuda The American Society of Anesthesiologists'in tavsiyesi ameliyat öncesi hastanın sorgulanması, bitkisel ürün kullanımını durdurma (http://www.asahq.org).

Olumsuz etkileri saptanmış bitkisel ürün örnekleri;

- Sarımsak ve Ginseng agresif kanama nedeni olduğundan operasyondan en az 7 gün,
- Ginkgo biloba yine aynı nedenden dolayı 3 gün,
- Kava kava anestezi ilaçlarının etkisini arttırabileceği için 24 saat,
- Sarı kantaron kalp hızı ve kan basıncını arttırdığı için ameliyattan 5 gün önce bırakılmalıdır.

Bununla birlikte anestezi pratiğinde bitkisel ürünlerin yaratabileceği bazı potansiyel riskler şu şekilde sıralanabilir:

- Koagülasyon sorunları
- Kardiovasküler yan etkiler
- Su ve elektrolit denge bozukluğu
- Endokrin etkisi

- Hepatotoksisite
- Anestezik ajanların etki sürelerinin uzayışı

Dolayısı ile bitkisel ürünlerin güvenliliğinin daha yakından izlenmesi gerekmektedir. İlaç güvenliliği ile ilgili sorunların saptanması, izlenmesi, değerlendirilmesi, ilaçlara bağlı olarak kısa ve uzun dönemde ortaya çıkması muhtemel advers reaksiyonların önlenmesi ya da en aza indirilmesi ile uğraşan FARMAKOVİJİLANS sistemi, ilaçların yanı sıra bitkisel ürünlerin kullanımı, ilaçlarla etkileşimine bağlı ortaya çıkabilecek amaçlanmamış zararlı etkilerinin aydınlatılmasına, bu etkilerin şiddeti ve sıklığına, ilaç etkileşimlerine ilişkin verilerin ortaya çıkmasına ve değerlendirmelerine de ışık tutmaktadır.

Sistemin ülkemizde 2005 yılından beri Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak aktivitesine devam ettiğini ve artık sadece sağlık mesleği mensuplarından değil, hastalar veya yakınlarından da ilaçlarla ilgili advers etki bildirimini aldığını hatırlatmak isterim. İlaç veya bitkisel ürün desteği kullanımı sırasında karşılaşılan istenmeyen etkileri doğrudan TÜFAM'a www.titck.gov.tr ana sayfasındaki linki kullanarak iletebilirsiniz.