DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2021-84642

Epilepsi Tedavisinde Klinik Kanıta Dayalı Farmakokinetik Bitkisel Ürün/Metabolit-İlaç Etkileşimi: Geleneksel Derleme

Clinical Evidence-Based Pharmacokinetic Herbal Product/ Metabolite-Drug Interaction in the Treatment of Epilepsy: Traditional Review

Tuğba SUBAŞ[a], İçim GÖKKAYA[a], Ufuk ÖZGEN[a], Gülin RENDA[a], Sevim ŞAHİN[b]

[a]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE
[b]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Trabzon, TÜRKİYE

ÖZET Dünya çapında bitkisel ürün kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Epilepsi hastaları, tıbbi tedavilerini tamamlamak, epilepsi yönetimini desteklemek ve nöbet sıklığını azaltmak gibi çeşitli amaçlarla bu ürünleri kullanmaya yönelmektedir. Bitkisel ürünlerin konvansiyonel ilaçlarla eş zamanlı kullanılması, bitki-ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Bu derlemede, antiepileptik ilaçlar ile bitkisel ürünler ve bitkilerden elde edilen sekonder metabolitlerin farmakokinetik etkileşimi, 1995 ve 2016 yılları arasında gerçekleştirilen 33 klinik çalışmadan hareketle çalışmanın tipi, katılımcıların sayısı ve niteliği, bitkisel ürün ve bitkisel droglardan elde edilen sekonder metabolitler ile antiepileptik ilaçların dozu, kullanım süresi ve bitki-ilaç etkileşimine dair bulgular ele alınarak değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmada, antiepileptik ilaçlarla klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim gösteren bitkilerin *Citrus paradisi* Macfad., *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Ginkgo biloba* L., *Hydrastis canadensis* L. ve *Hypericum perforatum* L.; sekonder metabolitlerin ise diosmin, piperin ve resveratrol olduğu görülmüştür. Çalışmanın devamında, bu bitkilerin ve sekonder metabolitlerin antiepileptik ilaçlarla olası farmakokinetik etkileşim mekanizmaları değerlendirilmiştir. Bitkisel ürünler ve sekonder metabolitler, pregnan X reseptörü aktivasyonu yoluyla sitokrom P450 enzim modülasyonu ve ilaç taşınmasında rol oynayan P-glikoprotein gibi ilaç taşıyıcı proteinleri etkilemek suretiyle antiepileptik ilaçlarla etkileşmektedir. Epilepsi tanılı bireylerde, klinikte terapötik düzeyleri takip edilen antiepileptik ilaçların kan konsantrasyon düzeylerinin subterapötik veya supraterapötik düzeylerde bulunması, durumun bitkisel ürün kullanımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Bitkisel ürün; farmakokinetik etkileşim; pregnan X reseptör; P-glikoprotein

ABSTRACT The use of herbal products is increasing worldwide. Epilepsy patients tend to use these products for various purposes such as complementing their medical treatments, supporting epilepsy management, and reducing the frequency of seizures. Simultaneous use of herbal products with conventional drugs may lead to herb-drug interactions. In this review, the pharmacokinetic interaction of antiepileptic drugs with herbal products and secondary metabolites has been evaluated in consideration of the type of the study, the number and the nature of the participants, the dose of herbal products, secondary metabolites from herbs, and antiepileptic drugs, the duration of use, the results of herb-drug interactions, based on 33 clinical studies conducted between 1995-2016. In the study, it has been observed that plants showing clinically significant pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs are *Citrus paradisi* Macfad., *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Ginkgo biloba* L., *Hydrastis canadensis* L., and *Hypericum perforatum* L. and the secondary metabolites are diosmin, piperine, and resveratrol. Subsequently, the possible pharmacokinetic interaction mechanisms of these plants/secondary metabolites with antiepileptic drugs were evaluated. Herbal products/secondary metabolites interact with antiepileptic drugs by affecting drug carrier proteins such as P-glycoprotein involved in cytochrome P450 enzyme modulation and drug transport through pregnane X receptor activation. The presence of subtherapeutic/supratherapeutic levels of antiepileptic drugs whose therapeutic levels are monitored clinically in individuals with epilepsy has shown that it is associated with the use of herbal products.

Keywords: Herbal product; pharmacokinetic interaction; pregnane X receptor; P-glycoprotein

Correspondence: Gülin RENDA
Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: gulingurhan@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 25 May 2021 ***Received in revised form:*** 27 Dec 2021 ***Accepted:*** 16 Jan 2022 ***Available online:*** 24 Jan 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ARTICLE IN PRESS

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), epilepsiyi "vücudun bir kısmını (parsiyel) veya tamamını (jeneralize) içerebilen istemsiz hareketlerin kısa epizodları olan, bazen bilinç ve bağırsak veya mesane fonksiyon kontrolü kaybının eşlik ettiği tekrarlı nöbetlerle karakterize, kronik bir beyin hastalığı" olarak tanımlamaktadır.[1] "Nöbet", serebral nöronların aşırı, hipersenkronize boşalmasının neden olduğu nörolojik fonksiyonlardaki paroksismal değişikliklerdir. Nöbetlerde bir grup nöronda ani, genellikle kısa, aşırı elektriksel deşarjlar meydana gelir.[2] "Epileptik nöbet" ise beyindeki düzensiz elektriksel aktivitelerden kaynaklanan, tekrarlayabilen, kendiliğinden başlayan ve biten olaylar olarak tanımlanır. Epilepsi tanısı için 24 saat veya daha uzun bir zaman diliminde 2 veya daha fazla sayıda provoke edilmemiş nöbet geçirilmesi gerekir.[3] DSÖ'ye göre dünya genelinde yaklaşık 50 milyon epilepsili birey bulunmaktadır ve genel popülasyonda tahmini aktif epilepsi oranı %0,4-1'dir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise bu oranın %0,7-1,4'e kadar yükselebileceği bildirilmiştir.[1]

Epilepsi, beyindeki nöbetlerin başlangıç kaynağına göre jeneralize ve fokal epilepsiler olarak 2 gruba ayrılır. Jeneralize epilepsi, başlangıçta her iki hemisferin de dâhil olduğu anormal beyin aktivitesinden oluşur. Bu tip epilepsilerde, beyinde nöbetlerin kaynaklandığı tanımlanmış bir alan yoktur ve hastalarda tonik-klonik (grand mal), absans (petit mal), miyoklonik veya atonik nöbetler olabilir. Fokal epilepsiler ise lokalize bir kökene sahip daha sonra yayılabilen nöbetleri içerir.[2,3] Epileptik nöbetlerin çoğu, tedavi girişimi gerektirmeden saniyeler veya dakikalar içinde sonlanır.[4] Nöbetin sona ermesinden sorumlu mekanizmaların başarısızlığından veya jeneralize tonik-klonik nöbetler için 5 dk, bilinç bozukluğu olan veya olmayan fokal nöbetler için 10 dk olmak üzere anormal derecede uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların başlatılmasından kaynaklanan durum status epileptikus olarak tanımlanır.[5]

Epilepsili hastalarda, ilaç tedavisi ilk uygulanan tedavi yöntemidir. Nöbetlerin çoğu, bir veya daha fazla antiepileptik ilaç (AEİ) kullanılarak kontrol altına alınabilmektedir. Klinikte hastanın epilepsi ve nöbet tipinin belirlenmesi, uygulanacak AEİ tedavisinin seçiminde oldukça önem taşır. Tedavi algoritmalarında geleneksel AEİ grubunda sınıflandırılan fenitoin, karbamazepin, valproik asit, etosüksimit ve fenobarbitalin yanı sıra yeni kuşak AEİ grubunda sınıflandırılan lamotrijin, okskarbazepin, topiramat, gabapentin, levetirasetam ve pregabalin yer almaktadır.[6] Mortalitesi yüksek, acil bir tıbbi durum olan status epileptikus tedavisinde ise benzodiazepinler (klonazepam, lorazepam ve diazepam), midazolam, fenitoin, valproik asit, levetirasetam, lakozamid gibi ilaçların kullanımı bulunmaktadır.[7]

Bitkiler, çok eski zamanlardan beri dünya çapında hastalıkları tedavi etme, hastalıklardan korunma ya da genel sağlık durumunun iyileştirilmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Günümüzde özellikle kronik hastalıkların çoğunda bilinen korunma ve tedavi yolları ile tam başarı sağlanamaması, doğadan gelen ürünlerin zararsız olduğu düşüncesi ve medyanın bu ürünleri kullanmaya teşvik edici olması gibi nedenlerden dolayı insanlar bitkisel ürün kullanımına yönelmektedir.[8] DSÖ'ye göre "bitkisel ürün" terimi, bitkilerden elde edilen ham drogları, çayları ve farmasötik formülasyonlu ürünleri kapsamaktadır.[9] Ülkemizde belirli bir farmasötik formülasyona sahip bitkisel ürünler; T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılarak sadece eczaneler kanalıyla kullanıma sunulan geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından onaylanarak piyasa sunulan takviye edici gıdalar olarak sınıflandırılır. Bitkisel tıbbi ürünler, "etkin madde olarak yalnızca bir veya birden fazla bitkisel drogu, bitkisel preparatı ya da bu bitkisel preparatlardan bir veya birkaçının yer aldığı karışımları ihtiva eden tıbbi ürünler" olarak tanımlanır.[10]

DSÖ raporlarında gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %50'sinin, gelişmekte olan ülkelerde ise %80'inin tıbbi amaçla bitkisel ürünlerden yararlandığı bildirilmiştir.[9] "National Health Interview Survey" tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 23.393 erişkin ve 9.417 çocuğun katıldığı bir araştırmada, katılımcıların %17,7'sinin tıbbi bitki ve takviye edici gıda kullandığı saptanmıştır.[11] Literatürde, epilepsi hastalarında bitkisel ürün kullanımını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Polonya'da yapılan bir çalışmada, 473 epilepsi hastası katılımcının %26,8'inin geleneksel tedavi yöntemlerini kullandığı, en çok tercih edilen yöntemin %32,3 oranında bitki-

ARTICLE IN PRESS

sel ürün ve takviye edici gıda kullanımı olduğu belirlenmiştir.[12] Ülkemizde 304 epilepsi hastası çocuğun aileleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise %79,6 oranında ceviz, bunun yanında üzüm ve keçiboynuzu pekmezi, enginar gibi gıdaların kullanıldığı belirlenmiştir. Aileler bu ürünleri tıbbi tedaviyi tamamlamak, epilepsi yönetimini desteklemek ve nöbet sıklığını azaltmak gibi sebeplerle kullandıklarını belirtmişlerdir.[13]

Tıbbi bitkilerin, konvansiyonel ilaçlarla birlikte kullanımının yaygınlaşması bitki-ilaç etkileşimi riskini artırmaktadır.[14] Bitkilerin yapılarında çok sayıda farmakolojik olarak aktif sekonder metabolit taşıdığı göz önüne alındığında özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarla etkileşimler klinik olarak önem taşımaktadır.[11]

Bu çalışmada, bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin AEİ'lerle etkileşiminin klinik çalışmalardan hareketle incelenmesi, en çok etkileşim gösteren bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin tespit edilerek, söz konusu bitkilerin ve metabolitlerin farmakokinetik etkileşim mekanizmalarının açıklanması amaçlanmaktadır.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA BİTKİSEL ÜRÜNLERİN ETKİLEŞİMİ: KLİNİK ÇALIŞMALAR

AEİ ve bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin etkileşimi ile ilgili klinik çalışmaların incelenmesi için PubMed, Scopus, ScienceDirect veri tabanları ve Google Scholar veri tabanlarında taramalar yapılmıştır. Endikasyonu epilepsi ve/veya status epileptikus olan ilaçlar ile bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin etkileşimini inceleyen çalışmalar derlemeye dâhil edilmiş, derlemede değerlendirilmek üzere 1995-2016 yılları arasında gerçekleştirilen 33 klinik çalışma belirlenmiştir. Klinik çalışmalarla ilgili olarak çalışma tipi, katılımcıların sayısı ve niteliği, araştırılan bitkisel ürün/sekonder metabolit ile ilacın dozu, kullanım süresi ve bitki-ilaç etkileşimine dair elde edilen farmakokinetik bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA ETKİLEŞEN BİTKİLER VE SEKONDER METABOLİTLER

Tablo 1'de sunulan 33 klinik çalışma incelendiğinde, AEİ'lerle klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim gösteren bitkilerin *Citrus paradisi*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Hydrastis canadensis* ve *Hypericum perforatum*; sekonder metabolitlerin ise diosmin, piperin ve resveratrol olduğu görülmüştür.

Citrus paradisi Macfad.

Greyfurt, kökeni Güneydoğu Asya olan Rutaceae familyasına üye subtropikal bir bitkidir. Biyolojik aktivitesinden flavonoid (hesperetin, naringenin, naringin, kersetin, didimin) ve furanokumarin (paradisin A, bergamottin, 6',7'-dihidroksibergamottin, bergaptol, bergapten) yapısındaki bileşikleri sorumludur. Klinik çalışmalarda, metabolik sendromlu hastalarda lipit profili ve inflamasyon sürecinde iyileşme sağladığı, kardiyovasküler riski azalttığı ve obezitede kilo kaybına yardımcı olduğu gösterilmiştir.[46]

Yapılan preklinik ve klinik araştırmalarda, greyfurt suyu ve bileşenlerinin AEİ'lerle etkileştiği bildirilmiştir. *İn vivo* bir çalışmada, sıçanlara 28 gün boyunca 10 mL/kg dozda greyfurt suyu ve insanlarda 17,14 mg/kg'a eş değer 105,70 mg/kg karbamazepin eş zamanlı uygulanmış, sonuçta ilacın $EAA_{(0-8)}$ (1. gün kontrol: 147,79±4,69, greyfurt suyu: 177,16±3,88; 28. gün kontrol: 72,35±4,36, greyfurt suyu: 92,84±4,36) ve C_{maks} (1. gün kontrol: 26,40±2,54 µg/mL, greyfurt suyu: 30,98±2,49 µg/mL) değerlerinin anlamlı derecede arttığı bulunmuştur.[47] Başka bir *in vivo* araştırmada, köpeklere 1 mg/kg oral bergamottin, diazepam ile eş zamanlı verildiğinde ilacın EAA ve C_{maks} değerlerinin sırasıyla 54 ve 19 kat arttığı belirlenmiştir. Çalışmanın devamında 0,1 mg/kg bergamottin intravenöz ve oral yolla uygulanmış, intravenöz uygulamanın diazepamın EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla 3 ve 2,3 kat, oral uygulamanın ise sırasıyla 3,6 ve 2,6 kat artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, bergamottinin düşük dozlarda kullanımının dahi diazepamın plazma düzeylerini artırmada etkili olduğu raporlanmıştır.[48] Yapılan klinik çalışmalar, bu bulguları destekler niteliktedir. Greyfurt suyunun, AEİ'lerin oral biyoyararlanımını artırarak plazma konsantrasyon düzeylerini yükselttiği tespit edilmiştir (Tablo 1).

Greyfurt suyu ve bileşenlerinin ilaçlarla etkileşimine dair farklı mekanizmalar ortaya konulmuştur. *İn vitro* bir çalışmada, greyfurdun farklı varyeteleri kullanılarak %10 ve %25 konsantrasyonlarda hazırlanan

ARTICLE IN PRESS

TABLO 1: Antiepileptik ilaçlar ve bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin farmakokinetik etkileşimini değerlendiren klinik çalışmalar.

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları/ sekonder metabolitin adı	Çalışma tasarımı	Katılımcı sayısı ve niteliği	Bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin içeriği, dozu ve kullanım süresi	Antiepileptik ilacın dozu ve kullanım süresi	Farmakokinetik bulgular	Kaynak
Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees king of bitters, Hint ekinezyası	R, AE, Ç, 2 periyotlu	12 sağlıklı E, 27,5±6,1 yıl[a], 56,8±7,0 kg[b], 20,9±1,9 kg/m^2[c]	8,36±0,06 mg andrografolit taşıyan bitki ekstresi içeren kapsül, 3x250 mg, 7 gün, 8. gün 4 kapsül	7,5 mg midazolam, tek doz	Midazolamın C_{maks}, t_{maks}, EAA_{0-12h}, $t_{1/2}$ ve CL/F ↔	15
Cimicifuga racemosa (L.) Nutt. Black cohosh, siyah yılan kökü	R, AE	Sağlıklı 9 K, 10 E, 28±6 yıl, 76,5±16,4 kg	%2,5 triterpen glukozit üzerinden standardize edilmiş kök ekstresi içeren 40 mg tablet, 2x1, 14 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın $EAA_{0\rightarrow\infty}$, C_{maks}, CL/F, CL/F/kg, $t_{1/2}$ ve t_{maks} ↔ 1'-hidroksimidazolam/midazolam serum oranları ↔	16
Citrus paradisi Macfad. Grapefruit, greyfurt	R, AE, Ç, 2 yönlü	Karaciğer sirozlu 3 K, 7 E	İlaç uygulamasından 15 ve 60 dk önce içeriği belirtilmemiş 200 mL taze greyfurt suyu, tek doz	15 mg midazolam, tek doz	Midazolamın EAA ↑ (%106), $t_{1/2}$ ↔ 1'-hidroksimidazolamın EAA ↓ (%25), Cmaks ↓ (%30), $t_{1/2}$ ↔ EAA1'-hidroksimidazolam/EAAmidazolam ↓ (%86)	17
	R, Ç, 2 aşamalı	Epilepsi tanılı 7 E, 3 K, 19-51 yaş aralığı	İçeriği belirtilmemiş 300 mL taze greyfurt suyu	3x200 mg karbamazepin	Karbamazepinin kararlı durum C_{maks} ↑ (%40,4), kararlı durum Cmin ↑ (%39,2), EAA0-8 ↑ (%40,8), kararlı durum t_{maks} ↔	18
	R, Ç, 2 fazlı	Sağlıklı 5 E, 23-37 yıl, 72-88 kg; 3 K, 30-49 yıl, 54-65 kg	İçeriği belirtilmemiş 250 mL taze greyfurt suyu, tek doz	5 mg diazepam, tek doz	Diazepamın EAA0-24 ↑ (3,2 kat), Cmaks ↑ (1,5 kat), t_{maks} ↑ (%37)	19
	AE, Ç	Sağlıklı 8 E, 25±1 yıl, 70±1 kg	İçeriği belirtilmemiş 200 mL taze greyfurt suyu, tek doz	15 mg midazolam, tek doz	Midazolamın C_{maks} ↑ (%56), tmaks ↑ (%79), EAA ↑ (%52), Foral ↑ 1'-hidroksimidazolamın t_{maks} ↑ (%105), EAA ↑ (%30)	20
Diosmin	AE, ardışık, 2 dönemli	12 sağlıklı E, 28,3±2,4 yıl, 23,2±4,0 kg/m^2	500 mg diosmin içeren ürün, 1x1, 10 gün	200 mg karbamazepin, tek doz	Karbamazepinin C_{maks} ↑ (%57,6), EAA ↑ (%43,8), $t_{1/2}$ ↑ (%43,2), kel ↓ (%31,6), CL/F ↓ (%42,1), t_{maks} ↔ CBZE'nin C_{maks} ↓, EAA ↓, $t_{1/2}$ ↓, t_{maks} ↔ CBZE/karbamazepinin C_{maks} ↓ (%40,0), EAA ↓ (%33,3)	21
Echinacea purpurea (L.) Moench, Purple coneflower, ekinezya	TM, AE	Sağlıklı 8 E, 5 K, 18-50 yıl	0,25 mg/mL alkamid, 25,5 mg/mL polisakkarid ve 2,5 mg/mL kikorik asit üzerinden standardize edilmiş kök ekstresi içeren 500 mg kapsül, 3x1, 28 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın EAA ↓ (%27), $t_{1/2}$ ↓ (%45), CL/F ↑ (%37), C_{maks} ve t_{maks} ↔	22
	AE, sabit programlı, 2 periyotlu	Sağlıklı 6 E (4 beyaz, 2 siyah ırk), 6 K (2 beyaz, 4 siyah ırk), 31±6 yıl, 79±10 kg	%1'den fazla fenolik asit (kaftarik, klorojenik, ekinakosit ve kikorik asit) taşıyan kök ekstresi içeren ürün, 4x400 mg, 8 gün	5 mg oral midazolam, tek doz	Midazolamın Foral ↑ (%50), FG ↑ (2 kat), hepatik ekstraksiyon oranı ↑, CL/F, EAA0-∞ ve proteine bağlanma ↔	23
				0,05 mg/kg intravenöz midazolam, tek doz	Midazolamın sistemik klirensi ↑ (%34), $EAA_{0-\infty}$ ↓ (%23), FH ↓ (%18), Vd ↔	
Ginkgo biloba L. Ginkgo, Japon eriği, mabet ağacı	AE, ardışık	12 sağlıklı Çinli E, 22,3±1,15 yıl, 64,1±4,93 kg, 170±5,06 cm	Standardizasyon şartları belirtilmemiş yaprak ekstresi içeren 120 mg tablet, 2x1, 28 gün	10 mg diazepam, tek doz	Diazepamın C_{maks} ↓, EAA_{0-408} ↓, N-desmetildiazepamın C_{maks} ↑, EAA0-40 ↑ 6β-hidroksikortizol/kortizol ↔	24
	TM, AE	Sağlıklı 8 E, 5 K, 29,5 yıl, 71,9±14,1 kg	%29,2 flavonol glukozit ve %5,1 terpen lakton üzerinden standardize edilmiş yaprak ekstresi içeren 120 mg kapsül, 2x1, 28 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın $EAA_{0\rightarrow\infty}$ ↓ (%34), C_{maks} ↓(%31), Cl/F ↑, $t_{1/2}$ ve t_{maks} ↔	25
	-	10 sağlıklı Japon E, 24,9±2,6 yıl, 68,6±7,1 kg	%24 ginkgo flavon glukozit ve %6 terpen lakton üzerinden standardize edilmiş yaprak ekstresi içeren 120 mg tablet, 3x1, 28 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın $EAA_{0\rightarrow\infty}$ ↑ (%25), C_{maks} ↑, CL/F ↓ (%26) ve $t_{1/2}$ ↔ 1'-hidroksimidazolamın C_{maks} ve EAA0-∞ ↔ EAAmidazolam/EAA1'-hidroksimidazolam ↔	26

devamı →

[a]Yaş ortalaması; [b]Ortalama ağırlık; [c]Beden kitle indeksi; R: Randomize; AE: Açık etiketli; Ç: Çapraz; E: Erkek; C_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonu; t_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre; EAA: Plazma-konsantrasyon eğrisi altında kalan alan; $t_{1/2}$: Eliminasyon yarılanma ömrü; CL/F: Oral klirens; K: Kadın; kel: Eliminasyon hız sabiti; TM: Tek merkezli; Foral: Oral biyoyaralanım; Fg: İntestinal biyoyararlanım; ÇK: Çift-kör; PLK: Plasebo kontrollü; P: Paralel; V_d: Dağılım hacmi; k_a: Absorpsiyon hız sabiti; CBZE: Karbamazepin-10,11-epoksit; ↑: Artış; ↓: Azalış; ↔: Değişmemiş.

ARTICLE IN PRESS

TABLO 1: Antiepileptik ilaçlar ve bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin farmakokinetik etkileşimini değerlendiren klinik çalışmalar *(devamı)*.

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları/ sekonder metabolitin adı	Çalışma tasarımı	Katılımcı sayısı ve niteliği	Bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin içeriği, dozu ve kullanım süresi	Antiepileptik ilacın dozu ve kullanım süresi	Farmakokinetik bulgular	Kaynak
Hydrastis canadensis L. Goldenseal, altınmühür	R, AE	Sağlıklı 8 E, 8 K, 27±6,0 yıl, 75,8±15,6 kg	24,1 mg izokinolin alkaloid üzerinden standardize edilmiş kök ekstresi içeren kapsül, 3x1.323 mg, 14 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın $EAA_{0-\infty}$ ↑ (%62), $t_{1/2}$ ↑ (%57), C_{maks} ↑ (%41), CL/F ↓ (%36) 1'-hidroksimidazolam/midazolam serum konsantrasyon oranları ↓	27
Hypericum perforatum L. St. John's wort, sarı kantaron	R, AE	42 sağlıklı E, 25,4±4,1 yıl, 186,6±6 cm, 78,1±7,9 kg, 22,4±1,6 kg/m²	LI160® (%80 h/h metanol ekstresi) içeren 300 mg tablet, Tip B (hiperforin içermeyen bitki tozu içeren 300 mg tablet), Tip A (bitki tozu içeren 300 mg tablet) 1. grup: LI160® 3x1 (41,25 mg hiperforin, 1,29 mg hiperisin, 74,4 mg flavonoid), 14 gün 2. grup: Tip B 2,7 g/gün, 3x3 (0,13 mg hiperforin, 1,76 mg hiperisin, 56,07 mg flavonoid), 14 gün 3. grup: Tip A 2,7 g/gün, 3x3 (12,06 mg hiperforin, 4,86 mg hiperisin, 80,64 mg flavonoid), 14 gün 4. grup: Tip A 1,8 g/gün, 3x2 (8,04 mg hiperforin, 3,24 mg hiperisin 53,76 mg flavonoid), 14 gün 5. grup: Tip A 1,2 g/gün, 2x2 (5,36 mg hiperforin, 2,16 mg hiperisin, 35,84 mg flavonoid), 14 gün 6. grup: Tip A 0,6 g/gün, 2x1 (2,68 mg hiperforin, 1,08 mg hiperisin 17,92 mg flavonoid), 14 gün	7,5 mg midazolam, tek doz	Midazolamın 1. grup: EAA_{0-12h} ↓ (%79,4, en yüksek etki), Cmaks ↓ (%64,6), CL/F ↑ (%348,7, en yüksek etki), $t_{1/2}$ ↔ 2. grup: EAA_{0-12h} ↓ (%21,1), CL/F ↑ (%29,1) ve $t_{1/2}$ ↔ 3. grup: EAA_{0-12h} ↓ (%47,9), CL/F ↑ (%50,0) ve t1/2 ↔ 4. grup: EAA_{0-12h} ↓, CL/F ↑ ve $t_{1/2}$ ↔ (Değerler belirtilmemiş) 5. grup: EAA_{0-12h} ↓, CL/F ↑ ve $t_{1/2}$ ↔ (Değerler belirtilmemiş) 6. grup: EAA_{0-12h} ↓ (%20,4, en düşük etki), CL/F ↑ (%34,8, en düşük etki), $t_{1/2}$ ↔	28
	-	Hispanik, Çinli, Hintli, Amerikan ve Malezya kökenli, 22 E, 8 K, 30±8 yıl, 70±9 kg, 20-30 kg/m²	İçeriği belirtilmemiş bitki ekstresi içeren 300 mg ürün, 3x1, 10 gün	1 ve 11. gün 5 mg midazolam şurubu ve 2 mg midazolam intravenöz infüzyon (6 sa sonra)	Midazolamın sistemik klirens ve CL/F ↑	29
	R, AE	Sağlıklı 6 E, 6 K, 67±5,2 yıl, 79,8±14,4 kg	%0,3 hiperisin taşıyan bitki ekstresini içeren 300 mg ürün, 3x1, 28 gün	8 mg midazolam	1 saatlik 1-hidroksimidazolam/ midazolam serum oranı ↑ (ortalama: %141, %58-725 aralığı)	30
	R, ÇK, PLK, P	33 sağlıklı birey, 25,9±3,2 yıl, 70,2±6,1 kg, 181,8±6,1 cm	92 µg hiperisin ve 262 µg psödohiperisin üzerinden standardize edilmiş ekstre içeren 300 mg tablet, 3x1, 18 gün	Karbamazepin 12. günde 200 mg'lık dozla başlanıp 13-18. günlerde 400 mg uygulanmış	Psödohiperisin EAA_{0-24} ↓ (%29), C_{maks} ve t_{maks} ↔ Hiperisinin EAA_{0-24}, C_{maks} ve t_{maks} ↔	31
	PLK, R, Ç	12 sağlıklı E, 21,9±0,9 yıl, 6 geniş CYP2C19 metabolizör (2C19*1/2C19*1) ve 6 zayıf metabolizör (4 2C19*2/2C19*2 ve 2 2C19*2/2C19*3)	%0,3 hiperisin ve minimum %4 hiperforin taşıyan bitki ekstresini içeren 300 mg tablet, 3x1, 14 gün	100 mg mefenitoin	CYP2C19 wild (yabani)-genotip deneklerinde CYP2C19 aktivitesi ↑, üriner 4-hidroksimefenitoin atılımı ↑ (%151, ±%91,9), zayıf CYP2C19 metabolizörlerinde ↔	32
		12 sağlıklı K, 27±7 yıl, 65±10 kg	%0,3 hiperisin taşıyan bitki ekstresi içeren 300 mg kapsül, 3x1, 8 hafta	0,05 mg/kg intravenöz infüzyon, 24 sa sonra 5 mg oral midazolam	Midazolamın (oral) klirensi ↑, $t_{1/2}$ ↓, Cmaks, tmaks, Vd ve sistemik klirensi ↔ oral ve bağırsak biyoyararlanımı ↓, hepatik biyoyararlanım ↔	33

devamı →

[a]Yaş ortalaması; [b]Ortalama ağırlık; [c]Beden kitle indeksi; R: Randomize; AE: Açık etiketli; Ç: Çapraz; E: Erkek; C_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonu; t_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre; EAA: Plazma-konsantrasyon eğrisi altında kalan alan; $t_{1/2}$: Eliminasyon yarılanma ömrü; CL/F: Oral klirens; K: Kadın; kel: Eliminasyon hız sabiti; TM: Tek merkezli; Foral: Oral biyoyaralanım; Fg: İntestinal biyoyararlanım; ÇK: Çift-kör; PLK: Plasebo kontrollü; P: Paralel; V_d: Dağılım hacmi; k_a: Absorpsiyon hız sabiti; CBZE: Karbamazepin-10,11-epoksit; ↑: Artış; ↓: Azalış; ↔: Değişmemiş.

ARTICLE IN PRESS

TABLO 1: Antiepileptik ilaçlar ve bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin farmakokinetik etkileşimini değerlendiren klinik çalışmalar *(devamı)*.

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları/ sekonder metabolitin adı	Çalışma tasarımı	Katılımcı sayısı ve niteliği	Bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin içeriği, dozu ve kullanım süresi	Antiepileptik ilacın dozu ve kullanım süresi	Farmakokinetik bulgular	Kaynak
	AE, R	Sağlıklı 6 K, 6 E 25±3,9 yıl, 67,5±13,5 kg	%0,3 hiperisin taşıyan bitki ekstresi içeren 300 mg tablet, 3x1, 28 gün	8 mg midazolam	1 saatlik 1-hidroksimidazolam/ midazolam serum oranında ↑ (ortalama: %98, %17-241 aralığı)	34
	AE, sabit düzenli, 3 periyotlu	Sağlıklı 5 K, 8 E, 29±6 yıl, 72±13 kg	Her bir kapsülde 900 µg hiperisin taşıyan bitki ekstresi içeren ürün, 900 mg, tek doz (2. periyot) 3x300 mg, 14 gün (3. periyot)	0,05 mg/kg intravenöz infüzyon ve 5 mg oral midazolam	Tek doz uygulamada farmakokinetik parametreler ↔ Uzun süreli ekstre uygulaması, midazolamın CL/F ↑, Foral ↓ (%55), (oral) EAA ↓ (>%50), (intravenöz) EAA ↓ (%20)	35
	AE, Ç	Sağlıklı 5 E, 3 K, 31±6,5 yıl	%0,3 hiperisin üzerinden standardize edilmiş bitki ekstresi içeren 300 mg tablet, 3x1, 14 gün	1-3. gün 2x100 mg, 4-6. gün 2x200 mg 7-35. gün 1x400 mg karbamazepin	Karbamazepin, CBZE klirensi ↔ Farmakokinetik etkileşim saptanmamış	36
Paeonia lactiflora Pall. Chinese peony, Çin şakayığı	R, AE, 2 yollu Ç	Sağlıklı 3 E, 3 K, 30-40 yıl	Standardizasyonu belirtilmemiş kök ekstresi, 1,2 g/gün, 7 gün	200 mg valproik asit, tek doz	Valproik asidin t_{maks}, Cmaks, EAA, $t_{1/2}$, MRT, CL/F, V_d/F ve proteine bağlanma ↔	37
Piper methysticum G.Forst. Kava kava	R, AE	Sağlıklı 8 E, 8 K, 27±6,0 yıl, 75,8±15,6 kg	75 mg kavalakton üzerinden standardize edilmiş rizom ekstresi içeren kapsül, 3x1.227 mg, 14 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın $EAA_{(0-\infty)}$, $t_{1/2}$, C_{maks} ve CL/F ↔ 1'-hidroksimidazolam/midazolam serum konsantrasyon oranları ↔	27
Piperin	AE, ardışık, 2 periyotlu	12 sağlıklı E, 28-32 yıl, 58-76 kg, 18,34-27,68 kg/m^2	%95 toz piperin içeren ürün, 1x20 mg, 10 gün	200 mg karbamazepin, tek doz	Karbamazepinin C_{maks} ↑ (%68,7), EAA ↑ (%47,9), $t_{1/2}$ ↑ (%43,2), k_{el} ↓ (%23,8), CL/F ↓ (%38,9) CBZE'nin C_{maks} ↓, EAA ↓, t_{maks}, $t_{1/2}$ ve k_{el} ↔ CBZE/karbamazepin C_{maks} ↓, EAA ↓	38
	-	20 epilepsi hastası 20-45 yıl	Her biri 20 mg piperin tozu içeren kapsül, 20 mg, tek doz	10 hastaya 150 mg, 10 hastaya 200 mg fenitoin uygulanmış	Fenitoinin EAA0-12h, C_{maks} ve k_a ↑, t_{maks} ve k_{el} ↔	39
	Ç	4 E, 2 K 25,8 yıl, 66,6 kg, 23,4 kg/m^2	200 mL'sinde 1 g karabiber içeren pirinçli çorba (piperin: 44 mg/200 mL), 150 mg çorba	3x100 mg fenitoin, tek doz	Piperinin k_a (1,78 kat), EAA_{0-48} ve $EAA_{0-\infty}$ ↑, fenitoinin eliminasyonunda gecikme	40
	Ç	5 sağlıklı E, 25-40 yıl, 55-67 kg	20 mg, 7 gün	300 mg fenitoin, tek doz	Fenitoinin $t_{1/2}$abs ↓, $t_{1/2}$ ↑, EAA ↑, k_a ↑	41
Plantago sp. Ribwort, sinirli ot	-	4 sağlıklı E, 29-33 yıl, 59-76 kg	200 mL suda süspanse edilen tohumlarından hazırlanan saşe, 200 mL, tek doz	200 mg karbamazepin	Karbamazepin absorpsiyonu ↓, EAA_{0-24h} ↓ C_{maks} ↓, t_{maks} ↑	42
Resveratrol	AE, 2 periyotlu, ardışık	12 sağlıklı E, 29,15±1,47 yıl, 67,5±8,56 kg, 174,4±8,42 cm, 23,65±3,14 kg/m^2	500 mg resveratrol içeren ürün, 1x1, 10 gün	200 mg karbamazepin, tek doz	Karbamazepin: C_{maks} ↑ (%46,2), EAA ↑ (%37,1), $t_{1/2}$ ↑ (%22,8), CL/F ↓ (%33,1), Vd/F ↓ (%19,3), t_{maks} ve kel ↔ CBZE: C_{maks} ↓, EAA ↓, t1/2 ↓, CL/F ↑, k_{el} ↑, t_{maks} ve Vd/F ↔ CBZE/karbamazepinin C_{maks} ↓ (%44,1), EAA ↓ (%36,2), CL/F ↑ (%73,1), Vd/F ↑ (%21,5)	43
Schisandra sphenanthera Rehder & E.H. Wilson, Southern schisandra, şizandra üzümü	-	Sağlıklı 12 E, 22,5±0,9 yıl, 63,1±6,1 kg, 172,6±5,0 cm	11,25 mg deoksişizandrin taşıyan meyve ekstresi içeren kapsül, 2x3, 7 gün. Ardından 9. günde 3 kapsül daha uygulanmış	15 mg oral midazolam, tek doz	Midazolamın EAA ↑ (%119,4), AUMC ↑ (%183,4), C_{maks} ↑ (%85,6), t_{maks} ↑ (%133,3), CL/F ↓ (%52,1), $t_{1/2}$ ↔, Foral ↑ 1'-hidroksimidazolamın t_{maks} ↑ (%150,0), EAA, AUMC, C_{maks}, CL/F ve $t_{1/2}$ ↔ 1 saat sonra plazma 1'-hidroksimidazolam/ midazolam konsantrasyon oranı ↓	44
Silybum marianum (L.) Gaertn., Milk thistle, Meryemana dikeni	R, AE	Sağlıklı 9 K, 10 E, 28±6 yıl, 76,5±16,4 kg	%80 silimarin üzerinden standardize edilmiş meyve ekstresi içeren 300 mg kapsül, 3x1, 14 gün	8 mg midazolam, tek doz	Midazolamın $EAA_{0\rightarrow\infty}$, Cmaks, CL/F, CL/F/kg, $t_{1/2}$ ve t_{maks} ↔ 1'-hidroksimidazolam/midazolam serum oranları ↔	16
Vaccinium macrocarpon Aiton cranberry, turna yemişi	R, Ç	Sağlıklı 7 E, 3 K, 19-22 yıl	İçeriği belirtilmemiş meyve suyu, 3x200 mL, 10 gün	0,5 mg midazolam, tek doz	Midazolamın C_{maks}, t_{maks}, $t_{1/2}$, $EAA_{0-\infty}$ ve EAA_{0-12} oranı ↔	45

[a]Yaş ortalaması; [b]Ortalama ağırlık; [c]Beden kitle indeksi; R: Randomize; AE: Açık etiketli; Ç: Çapraz; E: Erkek; C_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonu; t_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre; EAA: Plazma-konsantrasyon eğrisi altında kalan alan; $t_{1/2}$: Eliminasyon yarılanma ömrü; CL/F: Oral klirens; K: Kadın; kel: Eliminasyon hız sabiti; TM: Tek merkezli; Foral: Oral biyoyaralanım; Fg: İntestinal biyoyararlanım; ÇK: Çift-kör; PLK: Plasebo kontrollü; P: Paralel; V_d: Dağılım hacmi; k_a: Absorpsiyon hız sabiti; CBZE: Karbamazepin-10,11-epoksit; ↑: Artış; ↓: Azalış; ↔: Değişmemiş.

ARTICLE IN PRESS

çeşitli greyfurt suyunun sitokrom P450 3A4 [cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)] ve CYP2C9 aktivitesini sırasıyla %96,69-99,88 ve %96,51-100 arasında değişen oranlarda önemli derecede inhibe ettiği bulunmuştur.[49] Greyfurt suyunun içerdiği flavonoidlerin, CYP enzim sistemine bir substrat gibi bağlanarak enzimi inhibe ettiği ve biyoyararlanımı bozduğu öne sürülmektedir. Naringin, greyfurt suyundaki temel biyoflavonoid olup, potent bir CYP450 inhibitörü olmamasına rağmen bağırsak bakterileri tarafından güçlü bir CYP450 inhibitörü olan naringenine metabolize edilir. Bazı araştırmacılar, greyfurt suyunun primer inhibitör etkisinden sorumlu olan bileşenin naringenin olduğunu düşünmektedir.[50] Bergapten, kersetin, naringenin ve naringinin 100 µM konsantrasyonda insan karaciğer mikrozomal hücrelerinde CYP3A4 aktivitesini sırasıyla %67, 55, 39 ve 6 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir.[51] Bu çalışma, furanokumarin yapıdaki bileşiklerin de CYP450 inhibisyonunda önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. Greyfurt suyunun etil asetat ekstresi ve izole edilen bileşenlerinin P-glikoprotein (P-gp) substratı olan vinblastinin hücrelere alımını artırdığı ve P-gp aracılı dışa akışı geri dönüşümlü inhibe ettiği tespit edilmiştir.[52] Yüzde 5 konsantrasyonda greyfurt suyunun, insan organik anyon taşıyıcı polipeptidi [organic-anion-transporting polypeptide (OATP-B/OATP2B1)] için tipik bir substrat olan estron-3-sülfatın, insan embriyonik böbrek 293 hücrelerine alımını %82 oranında inhibe ettiği bulunmuştur.[53] Greyfurt suyunun %5 konsantrasyonda, sülfotransferaz1A1 (SULT1A1) aktivitesini %80 oranında; %10 konsantrasyonda, SULT1A3 aktivitesini %50 oranda anlamlı derecede inhibe ettiği saptanmıştır.[54]

Literatürde, greyfurt suyunun AEİ'lerin plazma konsantrasyon düzeyini artırdığını gösteren bir vaka raporuna rastlanmıştır. Bu olguda, epilepsi ve 200 mg/gün karbamazepin kullanım öyküsü olan 23 yaşında erkek hasta, 10 g karbamazepin ve 1 L saf greyfurt suyunu eş zamanlı kullandıktan 2 saat sonra bilinç bozukluğu ve koma hâliyle acil servise başvurmuştur. Başvuru esnasında hastanın karbamazepin seviyesi 41,5 mg/L olarak belirlenmiştir. Hastaya propofol infüzyonu, mekanik ventilasyon ve gastrik lavaj uygulanmış, verilen tedaviye rağmen 12 saat sonra karbamazepin seviyesinin hâlen yüksek (31,8 mg/L) olduğu gözlemlenmiştir. Bu vaka raporunda uygulanan tedaviye rağmen karbamazepinin plazma konsantrasyon düzeyinin yüksek kalması, ilacın greyfurt suyu ile birlikte kullanılmış olmasıyla ilişkilendirilmiştir.[55]

Echinacea purpurea (L.) Moench

Amerika'da doğal olarak yetişen, Avrupa ve Türkiye'de ise kültürü yapılan bitki Asteraceae familyasına üyedir. Kafeik asit ve türevleri (klorojenik asit, ferulik asit ve ekinakozit), polisakkaridler, flavonoidler (kersetin, kemferol ve izoramnetin), alkamidler ve uçucu yağ içerir. Klinik çalışmalarda, immünomodülatör etkiye sahip olduğu gösterilmiş olup, başta üst solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.[56,57]

Yapılan klinik araştırmalarda, ekinezyanın AEİ'lerle etkileştiği raporlanmıştır (Tablo 1). *E. purpurea* ekstrelerinin ve izole edilen bileşenlerinin olası ilaç etkileşim mekanizmasının, CYP450 enzim modülasyonu üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Gorski ve ark.nın yürüttüğü klinik çalışmada, bitkinin hepatik CYP3A aktivitesini indüklediği, bunun aksine intestinal CYP3A aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulguya yol açabilecek nedenler, araştırmacılar tarafından tartışılmıştır. Ekinezyanın herhangi bir bileşeni ve/veya metaboliti hepatik CYP3A'yı indüklerken, intestinal CYP3A'yı etkilememiş olabilir. Ekinezyanın, CYP3A aktivitesini artırdığı moleküler mekanizma bilinmemekle birlikte ekinezyanın bir veya daha fazla bileşeninin, pregnan X reseptörü (PXR) için ligand olması mümkündür. Bununla ilişkili olarak üridin difosfat-glukuronosiltranferazlar, SULT'lar ve P-gp (*ABCB1*) gibi PXR tarafından regüle edilen diğer enzimlerin ve taşıyıcıların ekspresyonu da ekinezya uygulamasından sonra artış gösterebilir. Ayrıca ekinezyaya maruziyet süresi de çalışma sonucunu etkilemiş olabilir.[22,23] Bu bulguların aksine yapılan preklinik araştırmalarda, ekinezya ve bileşenlerinin hepatik CYP3A inhibisyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Mrozikiewicz ve ark., *E. purpurea* köklerinden hazırlanan etanol ekstresinin (50 mg/kg/gün, oral, 3 ve 10 gün) *in vivo* koşullarda CYP450 enzimlerinin karaciğerdeki mRNA ekspresyon seviyesi üzerindeki potansiyel etkisini araştırmıştır. Sonuçta, ekstrenin CYP3A1 ve CYP3A2 mRNA seviyelerini sırasıyla

ARTICLE IN PRESS

%41 ve %25 oranında azalttığı belirlenmiştir.[57] *İn vitro* bir araştırmada ise ekinezya kök ekstresinin (IC_{50}=3,99 mM) ve ekinakozitlerin (IC_{50}=5-10 mM) cDNA tarafından eksprese edilen CYP3A4 aracılı 7-benziloksiresorufin metabolizmasını inhibe ettiği bulunmuştur.[23]

Ginkgo biloba L.

Ginkgoaceae familyasına ait, vatanı Uzak Doğu olan bir bitkidir. Tedavi amaçlı kullanılan yaprakları, trilaktonik diterpenler (ginkgolid A, B, C, J), seskiterpen bilabolidler, flavonoidler ve proantosiyaninler taşımaktadır. Serebrovasküler bozukluklarda baş dönmesi ve kulak çınlaması gibi semptomların iyileştirilmesi, kognitif bozuklukların giderilmesi ve Alzheimer tipi demansın tedavisinde kullanımı kanıtlanmıştır.[56-58] Klinik çalışmalarda kullanılan preparatları, %22-27 flavonol glukozitler ve %5-7 terpenik laktonlar (ginkgolidler) içerecek şekilde standardize edilmiş EGb 761 (Extractum Ginkgo bilobae 761) ekstresi içerir.[25]

G. biloba ekstresinin, AEİ'lerle etkileşimini gösteren preklinik ve klinik veriler mevcuttur. *İn vivo* bir araştırmada, sıçanlara diyetle 2 hafta boyunca %0,1; %0,5 ve %1 konsantrasyonlarda, %24 ginkgo flavon glukozidi ve %6 terpen lakton içerecek şekilde standardize edilmiş *G. biloba* ekstresi preparatı ve oral yolla 90 mg/kg dozda fenobarbital eş zamanlı verilmiş, *G. biloba* ekstresinin uygulanan tüm konsantrasyonlarda fenobarbitalin C_{maks} ve EAA_{0-24} değerlerini azaltarak ilacın plazma konsantrasyon düzeyini düşürdüğü bulunmuştur.[59] Yapılan klinik çalışmalarda, *G. biloba* ekstresinin midazolam ve diazepamın plazma konsantrasyon düzeylerini preklinik bulguyu destekler nitelikte düşürdüğü saptanmıştır (Tablo 1). Bu çalışmaların aksine Uchida ve ark., uzun süreli ve yüksek dozda (28 gün boyunca, 360 mg/gün) *G. biloba* ekstresi kullanımının, midazolamın oral biyoyararlanımını ve plazma konsantrasyon düzeylerini artırdığını raporlamıştır.[26]

G. biloba'nın, ilaçlarla etkileşimini ortaya koyan en olası mekanizma CYP450 enzim modülasyonudur. Yapılan *in vitro* bir çalışmada, 100, 500 ve 2.500 ng/mL *G. biloba* ekstresi ve 2, 10 ve 50 ng/mL bilobalid ile muamele edilen insan ve sıçan primer hepatositlerinde, CYP3A protein ekspresyon düzeylerinin doza bağlı olarak anlamlı ölçüde indüklendiği bildirilmiştir.[60] *G. biloba* ekstresi ve bileşenlerinin, CYP3A4 indüksiyonuna yol açan PXR'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Fare PXR [mouse PXR (mPXR)] ve insan PXR [human PXR (hPXR)] ile transenfekte edilmiş $HepG_2$ hücrelerinin 200 µg/mL *G. biloba* ekstresi ile muamelesi sonucunda mPXR ve hPXR aktivasyonunun sırasıyla 3,2 ve 9,5 kat arttığı tespit edilmiştir.[61] 10, 50 ve 100 µM konsantrasyonlarda ginkgolid A ve B'nin PXR aktivasyonu ve çoklu ilaç direnci proteini 1 [multidrug resistance protein 1 (MDR1)] promoterinin aktivitesini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır.[62] Bu çalışmalarda elde edilen bulguların aksine *G. biloba* ekstresinin CYP2C9 (K_i=14±4 µg/mL), CYP2E1 (K_i=127±42 µg/mL) ve CYP3A4 (K_i=155±43 µg/mL) aktivitesini inhibe ettiği *in vitro* bir araştırma ile belirlenmiştir. Çalışmanın devamında ekstre fraksiyonlanmış, terpenoid fraksiyonunun yalnızca CYP2C9 (K_i=15±6 µg/mL); flavonoid fraksiyonunun ise 4,9-55 µg/mL arasında değişen K_i değerleri ile CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A4'ü inhibe ettiği bulunmuştur.[63] Klinik çalışmalarda ilaçların EAA ve C_{maks} değerlerinin artışı, CYP aracılı metabolizmanın *G. biloba* ekstresi tarafından inhibisyonunu; azalışı ise indüksiyonunu ortaya koymaktadır (Tablo 1). İlaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinde anlamlı değişikliklerin olmaması, CYP modülasyonunun hepatik düzeyde olmadığını, etkileşimin bağırsaklarda gerçekleştiğini düşündürmektedir.[25,26]

Literatürde, ginkgo ve AEİ'lerin etkileşimi sonucunda nöbet indüksiyonu ile sonuçlanan bir vaka raporuna rastlanmıştır. Bu olguda, 55 yaşında bir erkek hasta tarafından ginkgo içeren bir takviyenin yaklaşık 1 yıl boyunca bilinmeyen dozda kullanılması sonucunda fenitoin ve valproik asit düzeylerinin subterapötik düzeye indiği ve hastanın buna bağlı olarak fatal bir nöbet geçirdiği raporlanmıştır.[64] Yapılan araştırmalarda, bitkinin doğrudan prekonvülzif etkiye sahip olduğu gösterilmiş, ilaçlarla etkileşim olmaksızın kullanımının nöbetlere yol açabileceği bulgusu vaka raporlarıyla desteklenmiştir. 1.200 mg/gün Na valproat kullanım öyküsü olan 78 yaşında erkek hastada, 2 hafta boyunca 120 mg/gün ginkgo içeren tablet kullanımının jeneralize tonik-klonik nöbete; 1.600 mg/gün Na valproat kullanım öyküsü bulunan

ARTICLE IN PRESS

84 yaşında bir kadın hastada ise 12 gün boyunca 120 mg/gün ginkgo içeren preparat kullanımının status epileptikusa yol açtığı bildirilmiştir.[65] Ginkgo, vitamin B_6 türevlerinden biri olan nörotoksin 4'-*O*-metoksipridoksin (MPN, ginkgotoksin) bileşiğini içerir. MPN'nin glutamattan gama aminobütirik asit (GABA) sentezleyen glutamat dekarboksilaz enziminin bir koenzimi olan piridoksil fosfatın kompetitif antagonizması yoluyla dolaylı olarak GABA oluşumunu inhibe edebileceği bulunmuştur. Ayrıca platelet aktive edici faktörün inhibisyonu yoluyla nörotransmitter glisini bloke ettiği tespit edilmiştir. Sonuçta bitkinin, GABA düzeylerinin azalmasıyla veya glisin blokajından dolayı oluşan merkezî bir uyarıcı etkiyle ilişkili olarak nöbet oluşumunu indükleyebileceği düşünülmektedir.[66]

Hydrastis canadensis L.

Kuzey Amerika'da doğal olarak yetişen ve Ranunculaceae familyasına ait olan bitkinin tedavi amaçlı kullanılan kısımları kök ve rizomlarıdır. Biyolojik aktivitesinden yapısında bulunan berberin, hidrastin ve kanadin gibi izokinolin alkaloidleri sorumludur. Dispeptik şikâyetler ve gastrit gibi sindirim sistemi bozuklukları, menoraji ve dismenorede kullanımı mevcuttur.[56-58] Yapılan klinik çalışmalarda, bitkinin AEİ'lerin EAA, C_{maks} ve $t_{1/2}$ değerlerini anlamlı derecede artırarak ve oral klirensi azaltarak plazma konsantrasyon düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Tablo 1).

Bitkinin ekstrelerinin ve bileşenlerinin, CYP izoformları ve P-gp ile etkileşime girerek ilaçların etkisini değiştirdiği ortaya konulmuştur. Chatterjee ve Franklin, *H. canadensis* kök ekstresi, berberin ve hidrastinin aracılı testosteron 6*β*-hidroksilasyon aktivitesi üzerindeki etkisini insan hepatik mikrozomlarını kullanarak araştırmıştır. Ekstrenin %0,11'lik görünür K_i değeri ile testosteron 6*β*-hidroksilasyon aktivitesini nonkompetitif bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Her iki alkaloidin, CYP3A4'ü inhibe ettiği ancak hidrastinin (IC_{50}=25 µM) berberine kıyasla (IC_{50}=400 µM) daha güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğu saptanmıştır.[67] Bu çalışmayı destekleyen randomize, açık etiketli klinik bir çalışmada, 28 gün boyunca günde 3 kez 900 mg kök ekstresi uygulamasının, CYP3A4 aktivitesini %40 oranında inhibe ettiği raporlanmıştır.[68] Hidrastin ve berberin bileşikleri yapılarında metilendioksifenil grubu taşır. Enzimlerin yapısında bulunan heme demiri ile alkaloidlerin yapısında bulunan metilendioksifenil grubu etkileşime girerek, CYP metabolik-ara kompleks adı verilen daha stabil heme eklentisini oluşturur. Bu eklentilerin, bitkinin CYP3A4 inhibisyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.[67,68] Bitkinin etanol ve su ekstrelerinin 20 µM konsantrasyonda P-gp ATPaz aktivitesini anlamlı derecede artırdığı raporlanmıştır (sulu ekstre: 12,2±1,6, etanol ekstresi: 14,6±0,5, kontrol: 6,2±1,4 nmol P_i/mg protein/dk). Bir ve 20 µM konsantrasyonda berberin ve hidrastinin P-gp ATPaz aktivitesini anlamlı derecede artırdığı ve en yüksek etkinin 1 µM konsantrasyonda berberinde (8,1±2,2 nmol P_i/mg protein/dk) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulardan hareketle ekstrenin ve berberinin P-gp substratı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.[69]

Hypericum perforatum L.

Anadolu, Avrupa, Batı Asya ve Amerika'da doğal olarak yetişen ve Hypericaceae familyasına ait olan bitkinin çiçeklenme döneminde toplanan bütün veya kesilmiş, kurutulmuş çiçekli üst kısımları drog olarak kullanılır.[56,58] Toprak üstü kısımlarında floroglusinoller (hiperforin), naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin, protohiperisin), flavonoidler (kersetin hiperosid, rutin, izokersitrin, kersitrin, biflavonlar), ksantonlar, kateşik ve kondanse tanenler (kateşin, epikateşin) gibi bileşikler bulunur.[57] Bitkinin, klinik çalışmalarla kanıtlanan endikasyonları hafif ve orta dereceli depresyon, anksiyete, menopoz ve premenstrüel semptomlar, yara tedavisi ve atopik dermatittir.[56]

H. perforatum, bitki-ilaç etkileşimlerine neden olan bitkiler arasında ilk sıradadır ve bu durum ekstrelerinin yaygın kullanımı ile bir araya geldiğinde önemli risk oluşturmaktadır.[70] *H. perforatum* ekstresinin, AEİ'lerle etkileşimini değerlendiren çeşitli preklinik ve klinik veriler bulunmaktadır. *H. perforatum* ekstresinin midazolam-1-hidroksilasyonu üzerinde zamana bağlı etkilerinin incelendiği bir çalışmada; 1, 3 ve 7 gün boyunca Wistar sıçanlarına 1.000 mg/kg/gün dozda bitki ekstresi verilmiş, ardından oral 10 mg/kg dozda midazolam uygulanmıştır. Midazolamın oral klirensinin zamana bağlı olarak

ARTICLE IN PRESS

arttığı ve 7 gün uygulandıktan sonra anlamlı olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda karaciğer mikrozomlarında oral klirens ve midazolam-1-hidroksilasyon aktivitesi arasında doğrusal korelasyon gözlenmiştir.[71] Klinik çalışmalar incelendiğinde, *H. perforatum* ekstresinin kısa süreli uygulanmasıyla midazolamın farmakokinetiğinin değişmediği, uzun süreli uygulandığında ise oral klirensinin arttığı ve oral biyoyararlanımının azaldığı bulunmuştur. Ayrıca Xie ve ark.nın yaptığı çalışmada, midazolamın sistemik klirensinde de artış saptanmıştır.[29] Yapılan diğer klinik çalışmalarda, *H. perforatum* ekstresinin karbamazepinin farmakokinetik parametrelerini değiştirmediği raporlanmıştır. Mefenitoinin ise metabolizmasını artırdığı tespit edilmiştir.[32]

H. perforatum ve ilaç etkileşimlerinin mekanizmasını araştıran *in vitro* çalışmalar, *H. perforatum* ekstresinin CYP2B6 ve CYP3A4 enzimlerini indüklediğini ve bu etkilerden hiperforin bileşiğinin sorumlu olduğunu göstermiştir. Hiperforinin, CYP2B6 ve CYP3A4'ün ekspresyonunu düzenleyen bir nükleer reseptör olan PXR için güçlü bir ligand (K_i=27 nmol) olduğu saptanmıştır.[11] *H. perforatum*'un, CYP enzimlerinin yanında ilaç absorpsiyonu ve eliminasyonunda rol oynayan MDR1 geni tarafından kodlanan P-gp'yi indüklediği bildirilmiştir. *H. perforatum* ekstresi ile sıçan bağırsağında ve insan periferik kan lenfositlerinde, MDR1 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir. *H. perforatum* ekstresinin 14 gün 900 mg/gün uygulanması, P-gp ekspresyonunda sıçanlarda 3,8 kat, sağlıklı gönüllülerde ise 1,4 kat artışa neden olduğu belirlenmiştir.[14]

H. perforatum'un ilaçlarla etkileşim mekanizmasını ortaya koyan klinik çalışmalar, bitkinin CYP3A4, CYP2E1, CYP2C19 ve P-gp'yi indüklediğini, CYP1A2, CYP2D6 veya CYP2C9'u ise etkilemediğini göstermiştir.[70] Bazı ilaçlarla etkileşiminde ise birden fazla mekanizmanın aynı anda rol oynayabileceği ortaya konulmuştur. Midazolam, P-gp substratı olmayıp CYP3A4 ile metabolize olan bir ilaç olduğu için *H. perforatum* ekstresinin midazolam üzerindeki etki mekanizmasının CYP3A4 indüksiyonu üzerinden olduğu sonucuna varılmıştır.[35] Bu sonucu destekleyen başka bir klinik çalışmada, ekstrelerinde farklı düzeylerde hiperforin içeren tabletlerin test edilen tüm durumlarda midazolam EAA değerini düşürdüğü ve bu durumun artan hiperforin dozuyla anlamlı olarak korele olduğu saptanmıştır.[28] Ayrıca *H. perforatum* ekstresinin, midazolamın hem intestinal hem hepatik klirensini artırdığı belirlenmiştir. Bağırsaktaki artışın önemli ölçüde daha yüksek olması, intestinal CYP3A4 enziminin daha fazla indüklendiğini göstermektedir.[29] Karbamazepin metabolizmasında, CYP3A4 baskın olarak rol oynasa da CYP2C8 gibi diğer enzimler de metabolizmaya katkı sağlamaktadır. *H. perforatum* ekstresi ile farmakokinetiğinin değişmemesinin, aynı formülasyonda hem CYP enzimlerini indükleyen hem de inhibe eden bileşenlerin bulunmasından ve ayrıca karbamazepinin birden fazla CYP üzerinde indükleyici etkisinin olmasından ve P-gp substratı olmamasından kaynaklanıyor olabileceği kaydedilmiştir.[14] Ekstrenin, CYP2C19 wild tip genotiplerinde aktiviteyi artırarak mefenitoin metabolizmasını indüklediği bulunmuştur.[32]

SEKONDER METABOLİTLER

Diosmin: Diosmin (3',5,7-trihidroksi-40-metoksiflavon-7-ramnoglukozit), farklı *Citrus* türlerinin meyvelerinde özellikle perikarpta doğal olarak bulunan ya da hesperidinden türetilebilen bir flavon glukozittir. Diosmin, kronik venöz yetersizlik, hemoroid, lenfödem ve varisli damarları iyileştirmek için kullanılan bir vasküler koruyucu olarak kabul edilir; ayrıca antiinflamatuar, antioksidan ve antimutajenik etkiler gösterir.[72] Diosmin ve karbamazepinin etkileşiminin incelendiği bir klinik çalışmada, diosminin karbamazepinin biyoyararlanımını artırdığı, eliminasyonunu ise inhibe ettiği saptanmıştır. Bu etkileşimin klinik olarak anlamlı olduğu ve diosminin CYP3A4'ü inhibe etmesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Tablo 1). Daha önce yapılan çalışmalar, diosminin oral alımdan sonra diosmetine dönüştüğünü ve bu metabolitin insan karaciğer mikrozomlarında CYP3A4 enziminin aktivitesini 1, 10 ve 100 μM dozlarda anlamlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir.[73,74]

Piperin: Baharat olarak yaygın kullanılan *Piper nigrum* L.'nin ana alkaloidi piperin (1-piperoilpiperidin) geniş farmakolojik etkiye sahiptir.[75] Antioksidan, antiinflamatuar, antiülser, antimutajenik ve antitümör aktivite gösterdiği saptanmıştır.[38] Konvül-

ARTICLE IN PRESS

ziyon oluşumuyla ilişkili serotonin, norepinefrin, GABA gibi nörotransmitterlerin modülasyonunu ve Na^+ kanalını antagonize ederek antikonvülzan etki gösterdiği bulunmuştur.[38] Piperinin ilaç metabolizmasını etkileyerek ilaçların biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir.[39] AEİ'lerle etkileşimini inceleyen preklinik ve klinik çalışmalar bulunmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, farelerin bir grubuna 10 mg fenitoin ve 0,6 mg piperin verilirken, diğer gruba yalnızca fenitoin verilmiştir. Piperin verilen grupta, 2 saat içinde fenitoin konsantrasyonunda 1,8 kat olmak üzere önemli bir artış gözlenmiştir.[40] Yapılan klinik çalışmalarda, piperinin fenitoinin biyoyararlanımını artırdığı ancak eliminasyonunu etkilemediği ve fenitoinin, terapötik konsantrasyonuna ulaşılamayan epilepsi hastalarında plazma seviyelerini artırabileceği belirtilmiştir (Tablo 1). Piperin ve fenitoinin etkileşim mekanizması tam olarak belli olmamakla birlikte splanknik kan akışının artması, mide asidinin azalması, mide boşalmasında gecikme ve membranlarda absorpsiyona yardımcı olacak değişikliklerin olması gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür. Karbamazepin ile etkileşiminin incelendiği bir çalışmada, piperinin karbamazepinin biyoyararlanımını artırırken metabolizasyonunu azalttığı bununla birlikte metabolizma ürünü olan karbamazepin-10,11-epoksidin plazma konsantrasyonunu azalttığı saptanmıştır (Tablo 1). Preklinik çalışmalar, piperinin CYP3A4 (K_i=30 μM) ve P-gp'yi inhibe ettiğini göstermiştir.[38-40] Karbamazepin, CYP3A4 ile metabolize edildiği için eş zamanlı piperin alınmasının, CYP3A4 enzim aktivitesinin inhibisyonu yoluyla etkileşime yol açması olasıdır.

Resveratrol (3,5,4′-trihidroksi-stilben): Bitkilerde fitoaleksin olarak oluşan resveratrolün başlıca bulunduğu kaynaklar üzüm, kırmızı şarap, asma yaprağı, yer fıstığı ve ahududur. Antiinflamatuar, immünomodülatör, kemoprevantif ve kardiyoprotektif aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Literatürde resveratrolün, antikonvülzan etkiye sahip olduğu ve koadjuvan olarak antiepileptik tedavide nöbet gelişimini önlemek için kullanılabileceği kayıtlıdır.[43] Yapılan bir klinik araştırmada, C_{maks}, EAA, $t_{1/2}$ değerlerini önemli ölçüde artırarak ve oral klirensini azaltarak karbamazepinin biyoyararlanımını artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 1). Resveratrol ve metaboliti olan resveratrol-3-sülfat, CYP450 aracılı metabolizmayı inhibe ederek ilaç etkileşimlerine yol açmaktadır. *İn vitro* bir çalışma sonucunda, S*f* 9 böcek mikrozomları NADPH varlığında 10 μM resveratrol ile inkübe edildiğinde, CYP3A4 aktivitesinin %59,4 oranında ve 20 μM K_i değeri ile geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe edildiği bulunmuştur. Resveratrolün, nükleer aril hidrokarbon reseptörünün antagonizması yoluyla CYP'lerin transkripsiyonunu bloke ettiği öne sürülmektedir.[43]

SONUÇ

Bitkisel ürünlerin, kronik hastalığı olan kişilerce ilaçlarla birlikte kullanımının giderek artması ve bitkisel ürünlerle ilaçların birlikte kullanımı sonucunda ortaya çıkan vakalar bitki-ilaç etkileşimleri konusunun önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, AEİ'ler ile bitkisel ürün/sekonder metabolitlerin etkileşimi klinik perspektifte ele alınmış, sonuçta en sık etkileşime giren bitkilerin *C. paradisi*, *G. biloba*, *H. canadensis* ve *H. perforatum*; sekonder metabolitlerin ise diosmin, piperin ve resveratrol olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan preklinik ve klinik çalışmalardan hareketle bitkisel ürünlerin ilaçlarla etkileşiminde, farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan literatür taraması sonucunda, bitkisel ürünlerin ilaçlarla etkileşiminin çoğunun farmakokinetik etkileşim temelinde oluştuğu görülmüştür. Farmakokinetik etkileşimde, konvansiyonel bir ilacın bitkisel bir ürün tarafından emilimi, dağılımı, metabolizması veya eliminasyonunun değişmesi söz konusudur. Farmakokinetik etkileşimi ortaya koyan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. En olası etki mekanizmasının CYP450 enzim modülasyonu ve ilaç taşınmasında rol oynayan P-gp'yi etkilemek suretiyle olduğu düşünülmektedir. PXR'nin aktivasyonunun, ilaç metabolizması ve taşınması ile ilgili bazı genlerin ekspresyonunun artmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Bu genler arasında CYP3A4 ve CYP2B6 gibi Faz I enzimleri, üridin-5'-difosfat glukuronoziltransferazlar ve glutatyon S-transferazlar gibi Faz II enzimleri ve MDR1, ABCB1 ve P-gp gibi ilaç taşıyıcıları bulunmaktadır. Bu proteinlerin indüksiyonu, birçok bitki-ilaç etkileşimini açıklayan önemli bir mekanizma olarak ortaya

ARTICLE IN PRESS

çıkmaktadır. Olası etkileşim mekanizmalardan bir diğeri ise anyonik ilaçların intestinal absorpsiyonunu etkileyerek plazma düzeylerini değiştiren OATP'ler üzerine etkidir.

Bitkisel ürün-ilaç etkileşimine bağlı olarak ilaçların farmakolojik etkilerinin artması, toksik etkilerle sonuçlanabilir ya da etkinin azalmasına bağlı olarak tedavide istenen yanıt alınamayabilir. Bu durum özellikle geriatrik ve pediatrik popülasyondaki bireyler açısından klinik olarak önem taşımaktadır. Epilepsi tanılı çocuk ve yaşlı hastalarda klinikte terapötik düzeyleri takip edilen fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit, etosüksimit, lamotrijin gibi ilaçların kan konsantrasyon düzeylerinin açıklanamayan subterapötik veya supraterapötik düzeylerde olması bitkisel ürün kullanım faktörünü mutlaka akla getirmelidir. Kontrolsüz bir şekilde yaygınlaşan bitkisel ürün kullanımına bağlı ilaç etkileşimlerinin önüne geçilebilmesi için sağlık personellerinin, hastaların bitkisel ürün kullanımını sorgulaması, gereken bilgilendirmeleri yapmaları ve toplumsal farkındalığın oluşturulması son derece önemli bir konudur. Buna ek olarak bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin belirlenebilmesi, altta yatan mekanizmalarının aydınlatılması ve potansiyel advers reaksiyonları önlemek için bu alanda daha fazla klinik araştırma yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Tuğba Subaş, İçim Gökkaya, Ufuk Özgen, Gülin Renda, Sevim Şahin;* ***Tasarım:*** *Tuğba Subaş, İçim Gökkaya, Ufuk Özgen, Gülin Renda, Sevim Şahin;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Ufuk Özgen, Gülin Renda, Sevim Şahin;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Tuğba Subaş, İçim Gökkaya;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Ufuk Özgen, Gülin Renda, Sevim Şahin;* ***Kaynak Taraması:*** *Tuğba Subaş, İçim Gökkaya;* ***Makalenin Yazımı:*** *Tuğba Subaş, İçim Gökkaya;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Ufuk Özgen, Gülin Renda, Sevim Şahin;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Ufuk Özgen, Gülin Renda, Sevim Şahin.*

ARTICLE IN PRESS

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [İnternet]. © 2021 WHO [Erişim tarihi: 14 Mayıs 2021]. Epilepsy. Erişim linki: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy
2. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(6):a022426. PMID: 26033084; PMCID: PMC4448698
3. Johnson EL. Seizures and epilepsy. Med Clin North Am. 2019;103(2):309-24. PMID: 30704683
4. Altındağ E, Erdoğan FF, Tezer İ, Özkara Ç. Çocuk ve erişkin Status epileptikuslu hastaya yaklaşım ve erken dönem tedavisi [Management and early treatment of status epilepticus in adults and children]. Turk J Neurol. 2017;23:155-61. https://jag.journalagent.com/tjn/pdfs/TJN_23_4_155_161.pdf
5. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure. 2017;44:65-73. PMID: 27890484
6. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Türk Nöroloji Derneği. 2015. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2021. Erişim adresi: https://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/Epilepsi%202015%20G%C3%BCncellenmi%C5%9F.pdf
7. Akpınar ÇK, Cengiz N. Status epileptikus'un güncel tanı, tedavi ve etiyolojisi [Current diagnosis, treatment and etiology of status epilepticus]. Epilepsi. 2014;20(1):1-10. https://jag.journalagent.com/epilepsi/pdfs/JTES-38039-REVIEW-AKPINAR.pdf
8. İstanbulluoğlu S, Çeliker A. İlaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin önlenmesinde eczacının rolü [The role of pharmacist in prevention of drug-herbal product interactions]. FABAD J Pharm Sci. 2018;43(3):291-305. http://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum43/Issue3/D-360.pdf
9. World Health Organization [İnternet]. © 2021 WHO [Erişim tarihi: 22 Nisan 2021]. New WHO guidelines to promote proper use of alternative medicines. Erişim linki: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44+/en/
10. Resmî Gazete (06.10.2010, Sayı: 27721) sayılı Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği; 2010. Erişim tarihi: 20 Nisan 2021. Erişim adresi: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14342&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5
11. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. Curr Drug Metab. 2012;13(5):640-51. PMID: 22292789

12. Bosak M, Słowik A. Use of complementary and alternative medicine among adults with epilepsy in a university epilepsy clinic in Poland. Epilepsy Behav. 2019;98(Pt A):40-4. PMID: 31299531

13. Işler A, Turan FD, Gözüm S, Oncel S. Complementary and alternative approaches used by parents of children with epilepsy on epilepsy management. Epilepsy Behav. 2014;32:156-61. PMID: 24462737

14. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. J Psychopharmacol. 2004;18(2):262-76. PMID: 15260917

15. Wongnawa M, Soontaro P, Riditid W, Wongpoowarak P, Ruengkittisakul S. The effects of Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. Songklanakarin J Sci Technol. 2012;34(5):533-9. https://rdo.psu.ac.th/sjstweb/journal/34-5/0475-3395-34-5-533-539.pdf

16. Gurley B, Hubbard MA, Williams DK, Thaden J, Tong Y, Gentry WB, et al. 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(2):201-13. PMID: 16432272; PMCID: PMC1865122

17. Andersen V, Pedersen N, Larsen NE, Sonne J, Larsen S. Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis --effect of grapefruit juice. Br J Clin Pharmacol. 2002;54(2):120-4. PMID: 12207630; PMCID: PMC1874412

18. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. Clin Pharmacol Ther. 1998;64(3):286-8. PMID: 9757152

19. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1998;23(1):55-9. PMID: 9625273

20. Kupferschmidt HH, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. Clin Pharmacol Ther. 1995;58(1):20-8. PMID: 7628179

21. Bedada SK, Boga PK. Influence of diosmin on the metabolism and disposition of carbamazepine in healthy subjects. Xenobiotica. 2017;47(10):879-84. PMID: 27690733

22. Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Malati CY, Alfaro RM, et al. Echinacea purpurea significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. Pharmacotherapy. 2010;30(8):797-805. PMID: 20653355; PMCID: PMC3407958

23. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(1):89-100. PMID: 14749695

24. Zuo XC, Zhang BK, Jia SJ, Liu SK, Zhou LY, Li J, et al. Effects of Ginkgo biloba extracts on diazepam metabolism: a pharmacokinetic study in healthy Chinese male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(5):503-9. PMID: 20186406

25. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):591-9. PMID: 18205997

26. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2006;46(11):1290-8. PMID: 17050793

27. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Hartsfield F, Thaden J, Williams DK, et al. 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. PMID: 17495878

28. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowski RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(1):29-36. PMID: 16341856

29. Xie R, Tan LH, Polasek EC, Hong C, Teillol-Foo M, Gordi T, et al. CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St. John's Wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations. J Clin Pharmacol. 2005;45(3):352-6. PMID: 15703370

30. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. 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. PMID: 15974642; PMCID: PMC1858666

31. Johne A, Perloff ES, Bauer S, Schmider J, Mai I, Brockmöller J, et al. Impact of cytochrome P-450 inhibition by cimetidine and induction by carbamazepine on the kinetics of hypericin and pseudohypericin in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60(9):617-22. PMID: 15372129

32. Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM, Zhou G, Li Z, Wu J, Chen GL, Liu J, Tang ZR, An W, Li Q, Wang D, Zhou HH. The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. J Clin Pharmacol. 2004 Jun;44(6):577-81. PMID: 15145964

33. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(6):525-35. PMID: 14663455

34. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther. 2002;72(3):276-87. PMID: 12235448

35. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (Hypericum perforatum) on human cytochrome P450 activity. Clin Pharmacol Ther. 2001;70(4):317-26. PMID: 11673747

36. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of effect of St John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2000;68(6):605-12. PMID: 11180020

37. Chen LC, Chou MH, Lin MF, Yang LL. Lack of pharmacokinetic interaction between valproic acid and a traditional Chinese medicine, Paeoniae Radix, in healthy volunteers. J Clin Pharm Ther. 2000;25(6):453-9. PMID: 11123499

38. Bedada SK, Appani R, Boga PK. Effect of piperine on the metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers. Drug Res (Stuttg). 2017;67(1):46-51. PMID: 27776366

39. Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, Kharbanda P, Pandhi P. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy. Phytother Res. 2006;20(8):683-6. PMID: 16767797

40. Velpandian T, Jasuja R, Bhardwaj RK, Jaiswal J, Gupta SK. Piperine in food: interference in the pharmacokinetics of phenytoin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2001;26(4):241-7. PMID: 11808866

41. Bano G, Amla V, Raina RK, Zutshi U, Chopra CL. The effect of piperine on pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. Planta Med. 1987;53(6):568-9. PMID: 3444866

42. Etman MA. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. Drug Dev Ind Pharm. 1995;21(16):1901-6. https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639049509070866

43. Bedada SK, Nearati P. Effect of resveratrol on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy human volunteers. Phytother Res. 2015;29(5):701-6. PMID: 25624269

44. Xin HW, Wu XC, Li Q, Yu AR, Xiong L. Effects of Schisandra sphenanthera extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(5):541-6. PMID: 19552749; PMCID: PMC2686071

ARTICLE IN PRESS

45. 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(6):833-9. PMID: 17392729

46. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the effects of Citrus paradisi (grapefruit) and its flavonoids, naringin, and naringenin in metabolic syndrome. In: Watson RR, Preedy VR, eds. Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes 2nd ed. London: Academic Press; 2019. p.515-43.

47. Karmakar S, Biswas S, Bera R, Mondal S, Kundu A, Ali MA, et al. Beverage-induced enhanced bioavailability of carbamazepine and its consequent effect on antiepileptic activity and toxicity. J Food Drug Anal. 2015;23(2):327-34. PMID: 28911389

48. Sahi J, Reyner EL, Bauman JN, Gueneva-Boucheva K, Burleigh JE, Thomas VH. The effect of bergamottin on diazepam plasma levels and P450 enzymes in beagle dogs. Drug Metab Dispos. 2002;30(2):135-40. PMID: 11792681

49. Girennavar B, Jayaprakasha GK, Patil BS. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins. J Food Sci. 2007;72(8):C417-21. PMID: 17995595

50. Aktay G, Hancı İH, Balseven A. İlaç etkileşimleri ve hekim sorumluluğu. Sted. 2003;12(7):261-4. https://www.ttb.org.tr/sted/sted0703/ilac.pdf

51. Ho PC, Saville DJ, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. J Pharm Pharm Sci. 2001;4(3):217-27. PMID: 11737987

52. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-drug interactions. Drugs. 2010;70(18):2373-407. PMID: 21142260

53. Satoh H, Yamashita F, Tsujimoto M, Murakami H, Koyabu N, Ohtani H, et al. Citrus juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. Drug Metab Dispos. 2005;33(4):518-23. PMID: 15640378

54. Nishimuta H, Ohtani H, Tsujimoto M, Ogura K, Hiratsuka A, Sawada Y. Inhibitory effects of various beverages on human recombinant sulfotransferase isoforms SULT1A1 and SULT1A3. Biopharm Drug Dispos. 2007;28(9):491-500. PMID: 17876860

55. Mochizuki K, Hamano Y, Miyama H, Arakawa K, Kobayashi T, Imamura H. Successful treatment of a case with concurrent ingestion of carbamazepine overdose and grapefruit juice. Acute Med Surg. 2015;3(1):36-38. PMID: 29123746; PMCID: PMC5667222

56. Demirezer LÖ. FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler. 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi Dağıtım Bil.Terc. İth. İhr.Tic. A.Ş.; 2011.

57. EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). London: 2016.

58. European Scientific Cooperative on Phytotherapy: ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medical Products. 2nd ed. Exeter, UK: ESCOP, the European Scientific Cooperative on Phytotherapy; and Stuttgart and New York: Thieme Scientific Publishers; 2003.

59. Kubota Y, Kobayashi K, Tanaka N, Nakamura K, Kunitomo M, Umegaki K, et al. Pretreatment with Ginkgo biloba extract weakens the hypnosis action of phenobarbital and its plasma concentration in rats. J Pharm Pharmacol. 2004;56(3):401-5. PMID: 15025867

60. Deng Y, Bi HC, Zhao LZ, Wang XD, Chen J, Ou ZM, et al. Induction of cytochrome P450 3A by the Ginkgo biloba extract and bilobalides in human and rat primary hepatocytes. Drug Metab Lett. 2008;2(1):60-6. PMID: 19356072

61. Yeung EY, Sueyoshi T, Negishi M, Chang TK. Identification of Ginkgo biloba as a novel activator of pregnane X receptor. Drug Metab Dispos. 2008;36(11):2270-6. PMID: 18725505; PMCID: PMC2626634

62. Satsu H, Hiura Y, Mochizuki K, Hamada M, Shimizu M. Activation of pregnane X receptor and induction of MDR1 by dietary phytochemicals. J Agric Food Chem. 2008;56(13):5366-73. PMID: 18540626

63. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, Auclair K. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. Biochem Biophys Res Commun. 2004;318(4):1072-8. PMID: 15147983

64. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. J Anal Toxicol. 2005;29(7):755-8. PMID: 16419414

65. Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. Age Ageing. 2001;30(6):523-5. PMID: 11742783

66. Samuels N, Finkelstein Y, Singer SR, Oberbaum M. Herbal medicine and epilepsy: proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs. Epilepsia. 2008;49(3):373-80. PMID: 17941846

67. Chatterjee P, Franklin MR. Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components. Drug Metab Dispos. 2003;31(11):1391-7. PMID: 14570772

68. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al. 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. PMID: 15900287; PMCID: PMC1894911

69. Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. Planta Med. 2007;73(8):731-41. PMID: 17611934

70. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. Med Princ Pract. 2012;21(5):404-28. PMID: 22236736

71. Qi JW, Nakamura K, Hosokawa S, Okada Y, Horiuchi R, Yamamoto K. Time-dependent induction of midazolam-1-hydroxylation enzymes in rats treated with St. John's wort. Biol Pharm Bull. 2005;28(8):1467-71. PMID: 16079494

72. Monograph. Diosmin. Altern Med Rev. 2004;9(3):308-11. PMID: 15387721

73. Cova D, De Angelis L, Giavarini F, Palladini G, Perego R. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1992;30(1):29-33. PMID: 1551741

74. Tsujimoto M, Horie M, Honda H, Takara K, Nishiguchi K. The structure-activity correlation on the inhibitory effects of flavonoids on cytochrome P450 3A activity. Biol Pharm Bull. 2009;32(4):671-6. PMID: 19336903

75. Gorgani L, Mohammadi M, Najafpour GD, Nikzad M. Piperine-the bioactive compound of black pepper: from isolation to medicinal formulations. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2017;16(1):124-40. PMID: 33371546

ARTICLE IN PRESS