DİJİTAL KÜTÜPHANE KANALI

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

https://rantey.org

Yedek ve Duyuru Kanallarımız
Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

• Telegram: https://t.me/birkitapbir

• WhatsApp Kanalımız : https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4IvMoc0Y

HEKİMLER VE ECZACILAR İÇİN

AKILCI FİTOTERAPİ



Volker SCHULZ, Rudolp HÄNSEL, Mark BLUMENTHAL, V. E. TYLER
Çeviri Editörü: Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

5. BASKI

CELSUS
KİTABEVİ

HEKİMLER VE ECZACILAR İÇİN

AKILCI FİTOTERAPİ

Fitoterapötik ürünlerin farklı yararları ve olası risklerine ilişkin doğru ve güvenilir bilgiye duyulan talep hiç bu kadar yüksek olmamıştı. Dünya çapında -hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde- sağlık profesyonelleri son birkaç yıl içinde pek çok botanik ürünün farklı farmakolojik, klinik ve toksikolojik özelliklerine ilişkin pek çok çalışma gördüler. Şaşırtıcı olmayan bir gerçek ise, ABD hükümetinin Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde Alternatif ve Tamamlayıcı Tıp Ulusal Merkezi aracılığı ile bitkisel ürünler üzerine klinik deneyleri fonlamaya başlamasına karşılık, Almanya'nın pek çok bitkisel ilacın güvenlik ve etkinliğini belgelendirmek için kontrollü klinik çalışmaların yayımlanmasında dünya lideri olagelmiş olmasıdır.

Akılcı Fitoterapi, bitkilerin ve fitotıbbi ürünlerin insan sağlığına yönelik yararlarına yönelik en uygun yolların belirlenmesinde farklı düzeylerde ampirik ve bilimsel kanıtlar kullanır. Önceki iki kitabın Amerikalı editörü rahmetli Prof. Varro E. Tyler'ın da defalarca dile getirdiği üzere, Alman E Komisyonu'nun bitkiler ve bitkisel ilaçların yararları ve endikasyonlarına ilişkin resmi değerlendirmeleri "makul kesinlik doktrini" ile gerçekleştirilmiştir. Bu görüşe göre, bu kitapta ele alınan bitkisel preparatlar hekimlerin bu güvenli, görece düşük maliyetli doğal terapötik ajanların kullanımı için seçtiği hastaların sağlığına "makul düzeyde kesin" yarar sağlayacaktır. Yazarlar mezuniyet sonrası tıp eğitimi alanında oldukça deneyimlidir ve bu çalışma ile tıbbi uygulama için vazgeçilmez bir referans kitabı sunarlar.

Organik sistemlere ve uygulama alanlarına göre metodik olarak sınıflandırılan bu kitap, en önemli bitkisel ilaçların dozajı, uygulama şekli ve etkileri hakkında hızlı bir fikir verecektir.

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Çeviri Kurulu

Prof. Dr. Esra AKKOL
Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ
Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE
Doç. Dr. Nilüfer ORHAN
Doç. Dr. Didem ŞÖHRETOĞLU
Doç. Dr. Alper GÖKBULUT
Doç. Dr. Gülin RENDA
Doç. Dr. Nuraniye ERUYGUR
Dr. Öğr. Üyesi Hale Gamze AĞALAR
Dr. Öğr. Üyesi Fatma AYAZ
Dr. Öğr. Üyesi Mert İLHAN
Dr. Öğr. Üyesi Yasin GENÇ

CELSUS KİTABEVİ

9 786056 972249

Hekimler ve Eczacılar İçin

AKILCI FİTOTERAPİ

VOLKER SCHULZ • RUDOLP HÄNSEL
MARK BLUMENTHAL • VARRO E. TYLER

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Çeviri Kurulu

Prof. Dr. Esra AKKOL
Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ
Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE
Doç. Dr. Nilüfer ORHAN
Doç Dr. Didem ŞÖHRETOĞLU
Doç. Dr. Alper GÖKBULUT
Doç. Dr. Gülin RENDA
Doç. Dr. Nuraniye ERUYGUR
Dr. Öğr. Üyesi Hale Gamze AĞALAR
Dr. Öğr. Üyesi Fatma AYAZ
Dr. Öğr. Üyesi Mert İLHAN
Dr. Öğr. Üyesi Yasin GENÇ

CELSUS
KİTABEVİ

CELSUS KİTABEVİ © 2021

Bu kitabın Türkçe yayın hakları *Akçalı Ajans* aracılığı ile
Celsus Bilgi Teknolojileri'ne verilmiştir.
Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik,
fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz,
basılamaz, dağıtılamaz.
Bu kitap *T.C. Kültür Bakanlığı* bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN: 978-605-69722-4-9

Kitabın Adı
Hekimler ve Eczacılar için Akılcı Fitoterapi

Kitabın Özgün Adı
Rational Phytotherapy: A Reference Guide for Physicians and Pharmacists

Yazar
Volker Schulz - Rudolf Hänsel
Mark Blumenthal - Varro E. Tyler

Çeviri Editörü
Prof. Dr. Didem Deliorman Orhan

Yayıncı Sertifika No
47744

Kapak ve Sayfa Tasarımı
Celsus Grafik

Baskı ve Cilt
R24 Medya

Matbaa Sertifika No
47725

UYARI

Tıp ve beslenme sürekli değişen bilimlerdir. Yeni araştırma ve klinik deneyim bilgimizi genişlettikçe, beslenme önerileri, tedavi ve ilaç tedavisinde değişiklikler yapılması gerekmektedir. Yazarlar, kitabın yayınlanması sırasında kabul edilen standartlara uygun olarak eksiksiz ve genel bilgiyi edinmek için uğraşırken güvenilir olduğuna inanılan kaynaklarla karşılaştırmış ve kontrol etmişlerdir. Fakat, insan hatası veya tıbbi bilimlerde yaşanacak olası değişiklikler karşısında, bu çalışmanın hazırlanması veya yayımlanmasına dahil olan yazarlar, yayıncı ve herhangi bir üçüncü taraf, burada yer alan bilgilerin her açıdan doğru veya eksiksiz olduğunu iddia etmez ve bu bilgilerin kullanımı sonucunda ortaya çıkan herhangi bir hatadan, eksiklikten veya sonuçtan sorumlu tutulamaz. Okuyucuların, burada bulunan bilgileri diğer kaynaklarla karşılaştırıp doğrulaması tavsiye edilir.

KİOS BİLİM SANAT | STYX | NOVİ BİOS | GRİ TİLKİ

www.celsuskitabevi.com

Bitkilerin, bitkisel ürünlerin ve bitkisel ilaçların farklı yararları ve olası risklerine ilişkin doğru ve güvenilir bilgiye duyulan talep hiç bu kadar yüksek olmamıştır. Son birkaç yılda, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerdeki sağlık profesyonelleri, sayısız bitkisel preparatın çeşitli toksikolojik, farmakolojik ve klinik özellikleri hakkında pek çok çalışmayı incelemişlerdir. Bu bitkisel preparatlar Avrupa'da bitkisel ilaçlar, ABD'de "gıda takviyeleri" veya Kanada'da yeni düzenlemeler ışığında "doğal sağlık ürünleri" olarak adlandırılmaktadır. Pek çok hakemli dergide makaleler çıkmış, bunların pek çoğu belirli bitkisel preparatların klinik etkinliğini savunurken bazıları da (en azından belirli çalışmalardaki parametrelerde) etkinliğin olmadığını ya da sınırlı bir etkinlikleri olduğunu savunmuştur.

İngilizce yayın yapan tıp dergilerindeki çeşitli makaleler ve baş yazılar; bitkisel preparatların kalite, güvenlik ve/veya etkinlik açısından uygunluklarını sorgulamış, hatta bu ürünler (özellikle de sağlık profesyonelleri ve medya çalışanları arasında gıda takviyelerine ilişkin düzenlemelerin ciddi bir karışıklık yarattığı ABD'de) için daha katı düzenlemeler yapılması çağrısında bulunmuşlardır. Bunun sonucunda da, tüketiciler arasında öz tedavideki olası yararları ve sağlık profesyonelleri arasında klinik tıptaki yararlı rollerine ilişkin algıda ciddi bir negatif etki yaratan bitkilerin "yasal olarak düzenlenmediği" efsanesi yayılmıştır. Bu nedenle de pek çok sağlık profesyoneli ve tüketici arasında bitkilerin ve bitkisel ilaçların konumunda genel bir düşüş trendi görülmüş ve son birkaç yılda piyasada bitkisel ürünlerin satışları (en azından ana akım perakende ticaret kanallarında) ivme kaybetmiştir. Bu konularda sıklıkla olduğu gibi, gerçeğin anlaşılması güçtür.

Bitkiler ve bitkisel ilaçlara ilişkin Kuzey Amerika'daki mevzuat ve medya bataklığı, Avrupa, özellikle de Almanya'daki durum ile ciddi bir zıtlık içerir. Avrupa ve Almanya'da bitkiler ve bitkisel tedavilere tıp eğitimi, tüketiciler, klinik uygulama ve mevzuatta ciddi bir saygı ve meşruiyet atfedilmektedir. Almanya'da geleneksel olarak işlerini doğal tıp bileşeni olarak gören bitkisel ilaç firmaları, iyi üretim uygulamaları (GMP) ışığında yüksek kalite kontrollü ürettikleri yüksek kaliteli bitkisel tıbbi ürünlerin geliştirilmesine öncülük etmiştir. Şaşırtıcı olmayan bir gerçek ise, ABD hükümetinin Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde Alternatif ve Tamamlayıcı Tıp Ulusal Merkezi aracılığı ile bitkisel ürünler üzerine klinik deneyleri finanse etmeye başladığında, Almanya pek çok tıbbi bitkisel ürünün güvenlik ve etkinliğini belgelendirmek için yaptığı kontrollü klinik çalışmaları yayınlamıştı.

ABD'de kamunun finanse ettiği klinik deneylerin çoğundan farklı olarak, Almanya'daki deneylerin çoğu belirli bitkisel ilaç üreticilerince finanse edilmiş ve denemeler, pek çoğu kimyasal olarak tanımlanmış ekstreler olan özel tescilli tıbbi bitkisel ürünler ile gerçekleştirilmiştir. Bu da fito-eşdeğerlik sorununu ortaya çıkarmıştır; yani, belirli preparatlarla gerçekleştirilen araştırmalar diğer, daha jenerik, muhtemelen ciddi düzeyde ya da kısmen farklı kimyasal profile sahip olan ve dolayısıyla potansiyel olarak farklı farmakolojik etkileri olan tıbbi bitkisel ürünler için genellenebilir mi yoksa genellenemez mi?

Bu nedenle, bu kitabın artık İngilizce olarak sunulması memnuniyet verici bir gelişmedir. Bu yayının ilk dört baskısı (sadece son 2 tanesi Almancadan İngilizceye tercüme edilmiştir) Al-

manya'da önde gelen bitkiler ve tıbbi bitkisel ürünler ilişkin yayınlanmış klinik deneylere dair en açık değerlendirmelerden bazılarını içermektedir. Bu baskıda da bu geleneği devam ettiriyor, Alman klinik pratiğinde en yaygın şekilde kullanılan bitkisel preparatların çoğuna ilişkin klinik çalışmalara dair önemli değerlendirmeler sunuyoruz. Ayrıca bu kitapta ABD'de henüz popüler olmamış ve yaygınlaşmamış bitkilere dair de değerlendirmeler yer almaktadır. Bununla birlikte, nispeten daha belirsiz olan bu bitkilerden bazılarına ilişkin bu baskıda yayınlanmış deneylerden elde edilen inandırıcı veriler ışığında, hem kendi kendine tedavi ürünlerinin satıldığı genel piyasada hem de modern klinik pratiklerinde kabul ve popülerliklerinin artması kuvvetle muhtemel görünmektedir. Bu bilgilerin en önemli yararlanıcısı ise elbette güvenli, doğal, düşük maliyetli ve etkili ilaçlara ilişkin arzusunu dile getiren tüketiciler ya da hastalardır.

İlerleyen sayfalarda daha iyi açıklanacağı üzere "akılcı fitoterapi" konsepti, mantığın kullanılmasını ve dolayısı ile bitkilerin ve tıbbi bitkisel ürünlerin güvenlik ve etkinliğini destekleyecek her tür kanıtın değerlendirilmesini gerektirmektedir. Uluslararası bitkisel arenadaki son olaylar, bazı düzenleyici eylemlerin nasıl "akılcı" olabileceğine dair soruları gündeme getirmiştir. Örneğin 8'den fazla ülkede Kava satışının olumsuz karaciğer reaksiyonlarına ilişkin raporlar nedeniyle yasaklanması pek çok bitki uzmanı tarafından zamansız, aceleci ve mantıksız olarak görülmüştür, nitekim Kava'nın adının geçtiği olumsuz raporların detaylı toksikolojik değerlendirmesi Kava'nın hepatotoksik olduğu çıkarımını desteklememektedir.

Bir diğer örnek olarak tartışmalı bir bitki olan efedra ve/veya herhangi bir efedrin alkaloidi içeren gıda takviyelerinin ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Şubat 2004'te yasaklanmasıdır. Bu durum, efedra'nın güvenliğinin uzun bir süre değerlendirilmesi ve efedra'ya ilişkin klinik, farmakolojik ve toksikolojik literatüre yönelik bağımsız bir güvenlik değerlendirmesi sonrasında gerçekleşmiş, bu süreçte bu bitkiyle ilişkili olumsuz vaka raporları da incelenmiştir. Efedra'nın ciddi advers olaylarla (kalp krizi, inme, ölüm), kesinlikle nedensel olarak ilişkili olduğu çıkarımı yapılamamış, raporda ciddi olumsuz olayların "beklenmeyen olaylar" olduğu bildirilmiştir – bu çıkarım pekçok kişi tarafından neredeyse bir nedensellik iddiası olarak görülmüştür ancak bu durum aşılamamıştır. Fakat akılcı terapide efedra, geleneksel Çin tıbbında binlerce yıldır kullanıldığı gibi bugün de solunum yolları hastalıklarının kısa süreli tedavisinde güvenilir ve etkili bir yöntem olarak görünmektedir; efedrin alkaloidleri hâlen konvansiyonel tıpta kullanılmaktadır.

Akılcı fitoterapi, bitkilerin ve tıbbi bitkisel ürünlerin insan sağlığına yönelik yararlarına yönelik en uygun yolların belirlenmesinde farklı düzeylerde ampirik ve bilimsel kanıtlar kullanır. Saygıdeğer meslektaşımız, önceki iki kitabın Amerikalı editörü rahmetli Prof. Varro E. Tyler'ın da defalarca dile getirdiği üzere, Alman E Komisyonu'nun bitkiler ve bitkisel ilaçların yararları ve endikasyonlarına ilişkin resmi değerlendirmeleri "makul kesinlik doktrini" ile gerçekleştirilmiştir. Bu görüşe göre, bu kitapta ele alınan bitkisel preparatlar hekimlerin bu güvenli, nispeten düşük maliyetli doğal terapötik ajanları kullanmayı seçen hastaların sağlığına "makul düzeyde kesin" yarar sağlayacaktır.

Austin, Texas
MARK BLUMENTHAL

Bitkisel ilaçlar Almanya'da özel bir geleneğe sahiptir. Bu kitabın ilk dört baskısı yayınlandığında hekimler bitkisel ilaçlar yerine daha çok sentetik ilaçları reçetelemekteydi. Bunun bir sebebi de genel ilaç maliyetlerindeki keskin artıştır. Ayrıca, bu ikame, kamu sağlığı açısından olumludan çok olumsuz olmuştur. Bu trendin açıklamalarından birisi de bitkisel ilaçların tipik uygulamaları açısından, terapötik yanıtın belirlenmesinde farmakolojinin öneminin abartılmasıdır. Diğer geleneksel tedavilere de uygulanan ve oldukça yaygın olan bu inanç bu baskıda revize edilen ve genişletilen bölümlerde (Bölüm 1.5, 2.1.8, 2.2.7, 4.1 ve 6.3) detaylı şekilde ele alınmıştır.

Alman hekimlerince reçete edilen bitkisel ilaçların yaklaşık üçte ikisi tek bitkiden elde edilen ürünler, yani sadece tek bir tıbbi bitki içeren ürünlerdirler. Sadece 10 bitki bu reçetelerin yaklaşık %80'ini oluştururken 20 bitki reçetelerin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Komisyon E, eski adıyla Alman Sağlık Ajansı'nın 1982 ile 1994 arasında yaklaşık 400 bitkinin terapötik kullanımını incelediği ve bunların yaklaşık 250 tanesinin kullanımını önerdiği düşünüldüğünde bu biraz şaşırtıcı bir sonuçtur. Açıkçası günümüzde hekimlerin yazdığı reçeteler artık bitkisel ilaçların zengin tarihini ne yazık ki yansıtamamaktadır. Elbette ki aile hekimleri hastalarını öz-tedavi noktasında yönlendirmekte ve bu da önde gelen bitkisel ilaçların yıllık tüketimini iki katından fazlasına çıkarmaktadır. Ancak modern tıpta önemli ölçüde kullanılan tıbbi bitkilerin toplam sayısı klasik bitkisel tıp kitaplarında ele alınan geleneksel bitkilerin sadece bir kısmıdır.

1976 tarihli Alman İlaç Yasası'nda "alternatif tedavi" olarak anılmasına karşın fitoterapi aslında bilimsel olarak test edilmiş, onaylanmış ve modern farmakoterapinin köklerinin izlenebileceği bir yöntemdir. Herhangi bir ilaçta da olduğu üzere bitkisel ilaçların güvenlik ve etkinliğine dair bilgilerimiz ilacın kullanım sıklığıyla doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle de bu kitabın tüm baskılarındaki temel amaçlarımızdan birisi, dikkatimizi modern biyolojik yöntemlerle güvenlik ve etkinliği test edilmiş bitkisel bileşiklere ve ürünlere odaklamaktır. 1999'dan beri dördüncü baskıya pek çok materyal ekledik. Bunlardan bazıları Ginkgo yaprakları, kantaron, kava kökü, alıç, mirtol, veba kökü, nane ve Frenk kimyonu yağı, cüce palmiye meyveleri, hayıt ağacı ve altın kök ekstrelerinin klinik yönleri, farmakolojisi ve toksikolojisine ilişkin yeni raporlardır. Bölüm 4 (Solunum Sistemi) ve Bölüm 5 (Sindirim Sistemi) kısaltılmış ve modern tanısal ve terapötik gelişmeleri içerecek şekilde güncellenmiştir.

Birkaç tıbbi bitkiden oluşan kombinasyon ürünlerin test edilmesi ve değerlendirilmesi daha zordur. Bu ürünlerin pek çoğu geleneksel bitkisel ilaçlardan elde edilmektedir.

Birkaç istisna haricinde bunların tek tek bileşenlerinin katkıları ya da güçlendirici etkilerine ilişkin karşılaştırmalı klinik çalışmalardan bir sonuç çıkarılamaz. Ancak, teorik kaygıları bir kenara bıraktığımızda, bu çok bitkili ürünlere ilişkin hekimlerin pratik deneyimlerine çok önem verdik ve EK'teki Tablo A3'te yer alan en yaygın şekilde reçete edilen 100 bitkisel ilaç arasından bazı ürünlere burada yer verdik.

Yararlı düzeltmeleri ve ilaveleri için Karlsruhe'den Dr. Wiltrud Juretzek'e özel teşekkürlerimizi sunuyoruz. Ayrıca çalışmalarımız sırasında yazılanlar üzerinde tashih yapan sabırlı eşlerimize de teşekkür ederiz.

Berlin ve Münih
V.SCHULZ
R.HANSEL

Çeviri Editörünün Önsüzü

"Fitoterapi" terimi ilk kez 1870-1953 yılları arasında yaşamış Fransız Hekimi Henri Leclerc tarafından *"La Presce Medical"* adlı dergide kullanılmıştır. Yunanca *"phytos"* bitki, *"therapeuein"* ise tedavi anlamına gelen iki kelimeden türemiştir. Bugün Fitoterapi tanımı bu kadar basit değildir. Günümüzde Fitoterapi'den anlamamız gereken ise; ham veya işlenmiş halde farmasötik kalitedeki bitkinin çeşitli kısımlarını, standardize edilmiş ekstresini veya eksudasını (lateks, uçucu yağ, sabit yağ vb.) taşıyan, etki şekli açıklanmış, kabul edilebilir güvenilirlik sınırları, yan etkileri, kontrendikasyonları, stabilitesi ve toksisitesi belirlenmiş, tekrarlanabilir fizyolojik etkiye sahip, çağdaş ilaç tanımına uygun, GMP (İyi Üretim Uygulamaları) ile üretilmiş, farmasötik formdaki ürünlerle yapılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemine karşı olan ilgi günümüzde tüm Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Önemli olan nokta, Fitoterapi hakkındaki bilginin doğru eğitimlerle alınmış olması ve uygulamaların de bu işin eğitimini almış ehliyetli kişilerce ve uygun bitkisel ürünlerle yapılmasıdır. Bu kitapta, özellikle Almanya ve Amerika'da bu tarz ürünlerle yapılan klinik çalışmaların sonuçları değerlendirilmiş, bunun yanında bitkisel ekstrelerin kimyasal profili ve standardizasyonu, endikasyonları, kontrendikasyonları, yan etkileri, advers etkileri, farmakokinetik özellikleri ve dozları sistemlere göre anlatılmıştır.

Türkiye'de Resmî Gazete'de 27.10.2014 (Sayısı: 29158) tarihinde yayımlanan "GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP (GETAT) UYGULAMALARI YÖNETMELİĞİ" içerisindeki 15 yöntemden biri olan "Fitoterapi"nin asla "ALTERNATİF TIP" olduğu düşünülmemelidir. Zaten Tıbbın da alternatifi olamaz. Bu yönetmelikle beraber kurulan GETAT merkezlerinden eğitim alan ve ayrıca Eczacılık Fakültelerinin Fitoterapi Yüksek Lisans programlarından mezun olan pek çok hekim ve eczacı bulunmaktadır. Bu gelişmeler, sağlık hizmeti veren bu meslek grubu mensupları için, doğru ve kanıta dayalı bilginin öğrenilmesi açısından son derece önemli olmuştur. Ülke olarak Türkçe yayımlanmış bilimsel kitap sayısındaki azlık sebebiyle "Rational Phytotherapy" ismi ile yurt dışında basılmış olan bu kitabın "Akılcı Fitoterapi" ismi ile çevrilmiş olmasının bu alan için son derece pratik bilgilere de ulaşılması açısından çok faydalı olacağı kanaatindeyim.

Kitabın basımını üstelenen CELSUS kitabevine, değerli akademisyen bölüm editörü arkadaşlarıma ve kitabın son haline gelmesinde emeği olan herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

Son söz olarak da; "Akılcı Fitoterapi" kitabının sağlık sektöründe hizmet veren hekim, diş hekimi, eczacı meslektaşlarımıza, lisans ve lisansüstü eğitimi gören bu alanlardaki tüm öğrencilere faydalı olmasını temenni ediyorum.

Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

İÇİNDEKİLER

1 ŞİFALİ BİTKİLER, BİTKİSEL İLAÇLAR VE FİTOTERAPİ

1.1. Farmakoterapinin Ortak Kökleri 1

1.2. Doğal Bileşikleri İzole ve Modifiye Ederek Daha Güvenli Hale Getirmek 2

1.3. Tıbbi Bitkiler, Preparatlar ve Ekstreler 5

1.3.1. Ekstre Nedir? 6

1.3.2 Ekstrelerin Standardizasyonu 7

1.3.2.1 Bitkisel Materyalin Kalitesi 7

1.3.2.2 Üretim Yöntemleri 8

1.3.2.3 Kalitenin Ayarlanması 9

1.3.2.4 Analitik Kalite Kontrol 9

1.4. Bitkisel İlaçlar 10

1.4.1 Sıvı Dozaj Formları 10

1.4.1.1 Tentürler, Gliseritler ve İlgili Ürünler 11

1.4.1.2 Şuruplar 12

1.4.1.3 Tıbbi Yağlar 12

1.4.1.4 Tıbbi Alkollü İçecekler 12

1.4.1.5 Bitki Özsuları 12

1.4.2 Katı Dozaj Formları 13

1.4.2.1 Granüller 13

1.4.2.2 Kaplanmamış Tabletler 13

1.4.2.3 Kaplanmış Tabletler 13

1.4.2.4 Kapsüller 14

1.4.2.5 Pastiller 15

1.4.3 Paketleme 15

1.4.4. İlaç Onayı 16

1.5. Fitoterapi 19

1.5.1 Bitkisel İlaçların Uygulanması 19

1.5.2 Hasta Beklentileri 19

1.5.3 İlaç Tedavisi ve "Doktorun Sözü" 21

1.5.4 Maliyetler ve Faydalar 23

1.6 Günümüzde Tıbbi Çaylar 27

1.6.1 Çay Kelimesinin Kökeni. Tıbbi ve Tıbbi Olmayan Çaylar 27

1.6.2 Tıbbi Çaylar ve Etkileri 28

1.6.3 Tıbbi Çayların Farklı Şekilleri 30
1.6.3.1 Kesilmiş ve Kurutulmuş Bitki Karışımları 30
1.6.3.2 Poşet Çaylar 31
1.6.3.3 Çözünebilir Çaylar 31
1.6.4 Çay Karışımları için Standart Onay 31
1.6.5 Hekimin Reçete Ettiği Şekilde Hazırlanan Çaylar 31
1.6.6 Çay Hazırlama Kılavuzu 34
1.6.7 Bebekler ve Çocuklar İçin Çaylar 38
1.6.8 Advers Etkiler ve Riskler 38
Kaynakça 40

2 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

2.1 Kognitif Yetmezlik Tedavisinde Ginkgo 44
2.1.1 Giriş 44
2.1.2 Botanik Tanım 45
2.1.3 Ham Drog ve Ekstre 45
2.1.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz ve Farmakokinetik 47
2.1.5 Hayvan Farmakolojisi, İnsan Farmakolojisi ve Toksikoloji 47
2.1.6 Kognitif Yetmezliği Olan Hastalarda Klinik Etkinlik 49
2.1.7 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar 55
2.1.8 Terapötik Önem 57
Kaynakça 58

2.2 Bir Antidepresan Olarak Sarı Kantaron 62
2.2.1 Giriş 62
2.2.2 Botanik Tanımlama 62
2.2.3 Ham Drog ve Ekstre 63
2.2.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz, Farmakokinetik 64
2.2.5 Farmakoloji 66
2.2.5.1 Biyokimyasal Modeller 66
2.2.5.2 Hayvanlarda Davranış Modelleri 67
2.2.6 Toksikoloji, Işığa Duyarlılık 69
2.2.7 Depresyonlu Hastalarda Klinik Etkinlik 70
2.2.7.1 Antidepresanların Klinik Test Metotları 70
2.2.7.2 Sarı Kantaron Ekstrelerinin Etkinliğine İlişkin Çalışmalar 71
2.2.7.3 Depresyon Farmakoterapisi: Etkinliğe Katkı Sağlayan Nedir? 74
2.2.8 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar 77
2.2.9 Terapötik Önem 80
2.2.10 Tıbbi Bitkisel Ürün 81
Tıbbi Bitkisel Ürün 81
Kaynakça 81

2.3 Bir Anksiyolitik Olarak Kava 86
2.3.1 Giriş 86
2.3.2 Botanik Tanımlama 86
2.3.3 Ham Drog ve Ekstre 87
2.3.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz, Farmakokinetik 88
2.3.5 Farmakoloji ve Toksikoloji 88
2.3.6 Klinik Etkinlik 89
2.3.7. Yan Etkiler ve Riskler 93
2.3.8. Endikasyonlar ve Doz 94
2.3.9 Terapötik Önem 94
2.3.10 Tıbbi Bitkisel Ürün 95
Kaynakça 95

2.4 Huzursuzluk ve Uyku Bozuklukları 97
2.4.1 Kediotu 97
2.4.1.1 Tıbbi Bitki 97
2.4.1.2 Ham Drog ve Ekstre 98
2.4.1.3 Karakteristik Bileşikler, Analiz ve Farmakokinetik 99
2.4.1.4 Farmakoloji ve Toksikoloji 99
2.4.1.5 İnsanlardaki Farmakolojik Etkiler ve Hastalarda Klinik Etkinlik 101
2.4.1.6 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar 107
2.4.1.7 Terapötik Önem 108
2.4.2 Lavanta Çiçeği 109
2.4.2.1 Tıbbi Bitki, Ham Drog ve Lavanta Yağı 109
2.4.2.2 Farmakoloji ve Toksikoloji 109
2.4.2.3 Farmakokinetik 111
2.4.2.4 Klinik Farmakoloji 111
2.4.2.5 Tedavi Çalışmaları (Aromaterapi) 113
2.4.2.6 Endikasyonlar, Doz ve Riskler 114
2.4.2.7 Terapötik Rol 114
2.4.3. Şerbetçiotu, Oğulotu ve Çarkıfelek 115
2.4.3.1 Şerbetçiotu Dişi Çiçekleri ve Şerbetçiotu Salgı Bezleri 115
2.4.3.2 Oğulotu Yaprağı 117
2.4.3.3 Çarkıfelek 117
2.4.4 Sedatif Çaylar 117
2.4.5 Tıbbi Bitkisel Ürünler 119
Kaynakça 119

3 KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

3.1 Kalp Yetmezliği ve Koroner Yetmezlik 125
3.1.1 Alıç 126
3.1.1.1 Giriş 126

3.1.1.2 Tıbbi Bitki 127
3.1.1.3 Ham Drog ve Ekstre 127
3.1.1.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz ve Farmakokinetik 127
3.1.1.5 Farmakoloji 128
3.1.1.6 Toksikoloji **132**
3.1.1.7 Klinik Etkinlik 132
3.1.1.8 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar 136
3.1.1.9 Terapötik Önem 137
3.1.1.10 Tıbbi Bitkisel Ürün 138
3.1.2 Dijitaloid İçeren Bitkiler 138
3.1.2.1 Keklikgözü Otu 138
3.1.2.2 İnci Çiçeği 139
3.1.2.3 Adasoğanı Tozu 139
3.1.2.4 Zakkum Yaprağı 140
3.1.2.5 Tıbbi Bitkisel Ürünler 140
3.1.3 Diğer Kardiyoaktif Glikozit İçeren Droglar 140

3.2 Hipotansiyon ve Hipertansiyon 141
3.2.1 Hipotansiyonda Fitoterapi 141
3.2.1.1 Kafein İçeren Bitkiler ve İçecekler 142
3.2.1.2 Uçucu yağlar 143
3.2.2 Hipertansiyonda Fitoterapi 144
Kaynakça (3.1 ve 3.2) 144

3.3 Ateroskleroz ve Arter Oklüziv Hastalığı 148
3.3.1 Sarımsak 148
3.3.1.1 Tarihsel Geçmiş 148
3.3.1.2 Botanik Tanım 149
3.3.1.3 Ham Drog 150
3.3.1.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz, Farmakokinetik 151
3.3.1.5 Deneysel Farmakoloji 153
3.3.1.5.1 Ateroskleroz ve Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkiler 153
3.3.1.5.2 Vasküler Direnç, Fibrinoliz ve Platelet Agregasyonu Üzerindeki Etkiler 155
3.3.1.5.3 Kardiyoprotektif ve Antioksidatif Etkiler 156
3.3.1.5.4 Diğer Etkiler 156
3.3.1.6 Toksikoloji 157
3.3.1.7 Klinik Çalışmalar 157
3.3.1.7.1 Yüksek Kan Lipit Seviyelerinin Azalması 159
3.3.1.7.2 Kan Basıncı Düşüşü 160
3.3.1.7.3 İnsanlarda Aterosklerozun İlerlemesini Engellemek 160
3.3.1.7.4 Diğer Klinik Çalışmalar 162
3.3.1.8 Yan Etkiler ve Sarımsak Kokusu 163
3.3.1.9 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar 164
3.3.1.10 Terapötik Önem 166

3.3.1.11 Tıbbi Bitkisel Ürünler 166
Kaynakça 166
3.3.2 Periferik Arter Oklüziv Hastalığı için Ginkgo Ekstresi 171
3.3.3 Anti-aterosklerotik Özelliği Olan Diğer Bitkiler 172
3.3.3.1 Kırmızı Maya Pirinci 174
Kaynakça (3.3.2 ve 3.3.3) 176

3.4 Kronik Venöz Yetmezlik 177
3.4.1 Atkestanesi Tohumu Ekstresi 177
3.4.1.1 Giriş 177
3.4.1.2 Drog ve Ekstre 178
3.4.1.3 Essin'in Kimyası ve Farmakokinetiği 179
3.4.1.4 Farmakoloji 179
3.4.1.5 Toksikoloji 179
3.4.1.6. Denekler ve Hastalardaki Etki ve Etkinlikler 180
3.4.1.6.1 Sağlıklı Deneklerdeki Çalışmalar 180
3.4.1.6.2 Hastalar Üzerinde Yapılan Klinik Çalışmalar 180
3.4.1.7 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar 184
3.4.1.8 Terapötik Önem 184
3.4.2 Topikal Venöz Tedaviler 185
3.4.3 Tıbbi Bitkisel Ürünler 186

4 SOLUNUM SİSTEMİ

4.1 Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları 189
4.1.1 Antibiyotiklerin Kötü Kullanımı 190
4.1.2 Hastaların İyileşme İsteği 191

4.2 Genel Fitoterapötik Önlemler 192
4.2.1 Soğuk Algınlığı İçin Çaylar 192
4.2.1.1 Mürver Çiçekleri 192
4.2.1.2 Ihlamur Çiçeği 193
4.2.1.3 Keçisakalı Çiçeği 193
4.2.1.4 Çay Tarifleri 194
4.2.2 Söğüt Kabuğu ve Salisilatlar 197

4.3 Uçucu Yağ İçeren Farmasötik Preparatlar 198
4.3.1 Nazal Merhemler, Burun Damlaları ve Ovma 199
4.3.2 İnhalasyonla Uygulanan Preparatlar 200
4.3.3 Pastiller, Yuvarlak yassı haplar ve Gargaralar 201

4.4 Öksürük İlacı ve Ekspektoran Olarak Kullanılan Uçucu Yağlar 202
4.4.1 Hastalar ve Gönüllüler Üzerinde Farklı Preparatlarla Gerçekleştirilen Çalışmalar 204

4.4.2 Sineol (Ökaliptol) 205
4.4.3 Anason Yağı ve Anetol 205
4.4.4 Mirtol (Gelomyrtol®) 207

4.5 Müsilajlı Bitkiler 208

4.6 Saponin İçeren Bitkiler 209
4.6.1 Sarmaşık Yaprağı Ekstresi 211

4.7 Sardunya Kökü Ekstresi 213

4.8 Fitoterapide Sinüzit 215

4.9 Alerjik Rinitte Veba Otu Yaprağı Ekstresi 216

4.10 Efedra 217

4.11 Tıbbi Bitkisel Ürün 219
Kaynakça 220

5 SİNDİRİM SİSTEMİ

5.1 Anoreksi 225
5.1.1 Acı Bitkiler (Acı maddeler) 226
5.1.1.1 Pelinotu (Absinthe) 227
5.1.1.2 Diğer Acı Bitkiler 229

5.2 Fonksiyonel Dispepsi 230
5.2.1 Safra İlaçları (Kolagoglar) 232
5.2.1.1 Enginar Yaprakları 232
5.2.1.2 Diğer Kolagoglar 236
5.2.2 Karminatifler 237
5.2.2.1 Karakteristik Karminatif Bitkiler 238
5.2.2.2 Nane Yağı ve Kimyon Yağı Kombinasyonu 239
5.2.3 Bulantı ve Kusma için Zencefil 240
5.2.4 Iberis amara - Kombinasyon 241
5.2.5 Sindirim Enzimleri 241
5.2.6 Önerilen Formülasyonlar (5.1 ve 5.2 için) 242

5.3 İrritabl Bağırsak Sendromu 245
5.3.1 Semptomlar, Epidemiyoloji ve Tedavi Yaklaşımları 245
5.3.2 Nane 246
5.3.2.1 Tıbbi Bitkisel Ürünler 246
5.3.2.2 Nane Yağı 247
5.3.2.3 Farmakokinetik 247
5.3.2.4 Farmakoloji 248

5.3.2.5 Terapötik Etkinlik 248
5.3.2.6 Riskler ve Yan Etkiler 250
5.3.2.7 Endikasyonlar, Dozlar ve Kontrendikasyonlar 250

5.4 Gastrit ve Ülser Hastalığı 251
5.4.1 Papatya 251
5.4.2 Meyan Kökü 252
Tıbbi Bitkisel Ürün (5.1 - 5.4 için) 252
Kaynakça (5.1 - 5.4 için) 253

5.5 Akut Diyare 257
5.5.1 Tanen İçeren Bitkiler 258
5.5.1.1 Yeşil ve Siyah Çay 258
5.5.1.2 Tanen İçeren Diğer Bitkiler 260
5.5.1.3 Tannik Asit ve Albümin Tannat 260
5.5.2 Pektinler 261
5.5.3 Canlı Kuru Maya 261
5.5.3.1 Farmakoloji ve Toksikoloji 262
5.5.3.2 Terapötik Etkinlik 262
5.5.3.3 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar 263
5.5.4 Diğer Bitkisel Anti-Diyareikler 263
5.5.5 Önerilen Formülasyonlar 265
Kaynakça 265

5.6. Kabızlık 266

5.6 Kabızlık 266
5.6.1 Semptomlar, Nedenler ve Genel Önlemler 266
5.6.2 Kitle Oluşturan Laksatifler 267
5.6.2.1 Etki Mekanizması 267
5.6.2.2 Keten Tohumu 269
5.6.2.3 Buğday Kepeği 271
5.6.2.4 Psyllium Tohumu ve Kabuğu 272
5.6.2.5 Agar ve Karaya Zamkı 272
5.6.3 Ozmotik Ajanlar 273
5.6.4 Antrakinon İçeren Bitkiler 274
5.6.4.1 Ravent Kökü 276
5.6.4.2 Barut ağacı Kabuğu 277
5.6.4.3 Sinameki Meyve ve Yaprağı 277
5.6.4.4 Aloe 278
5.6.5 Hint Yağı 279
5.6.6 Önerilen Formülasyon 280
5.6.7 Tıbbi Bitkisel Ürünler 280
Kaynakça 281

5.7 Karaciğer Hastalıkları 282
5.7.1 Meryemana Dikeni Meyveleri, Silimarin 283

5.7.1.1 Tıbbi Bitki ve Ham Drog 283
5.7.1.2 Bileşikler ve Aktif İçerikler 283
5.7.1.3 Farmakokinetik 283
5.7.1.4 Farmakoloji ve Toksikoloji 283
5.7.1.5 Kronik Karaciğer Hastalıklarında Terapötik Etkinlik 285
5.7.1.6 Mantar Zehirlenmesinde Kullanım 287
5.7.1.7 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar 287
5.7.2 Soya Fasulyesi Fosfolipitleri 287
5.7.3 Tıbbi Bitkisel Ürün 288
Kaynakça 288

6 İDRAR YOLU

6.1 Üriner Sistem Enfeksiyonları 291
6.1.1 Ayı Üzümü Yaprakları 293
6.1.2 Kabalak Köksapı, Diş Otu Meyvesi 294

6.2. Benign Prostat Hiperplazisi 295
6.2.1. Cüce Palmiye Meyveleri 296
6.2.1.1 Farmakoloji 297
6.2.1.2 Terapötik Etkinlik 298
6.2.1.3 Tolerans 301
6.2.2 Isırgan Kökü 303
6.2.3 Balkabağı Çekirdeği 304
6.2.4 Çim Polenleri 305
6.2.5 Hypoxis rooperi Fitosterolleri 306
6.2.6 Afrika eriği 307

6.3 Terapötik Önem 308

6.4 Çay Dışındaki Diğer İlaçlar 309

6.5 İdrar Kesesi ve Böbrek Rahatsızlıkları için Çaylar 310
Kaynakça 312

7 BİTKİSEL TEDAVİLERİN JİNEKOLOJİK ENDİKASYONLARI

7.1. Hayıt 318

7.2. Siyah Kohoş 323

7.3. Fitoöstrojenler 325

7.4. Diğer Bitkiler 327

7.5. Terapötik Önem 329

7.6. Tıbbi Bitkisel Ürün 329

Kaynakça 329

8 CİLT, TRAVMA, ROMATTİZMA VE AĞRI

8.1 Dozaj Formları ve Preparatlar 333

8.2 Cilt Enflamasyon ve Yaraları 335

8.2.1 Papatya Çiçeği 336

8.2.1.1 Ham Drog, Bileşikler ve Preparatlar 336

8.1.1.2 Farmakoloji ve Toksikoloji 338

8.2.1.3 Terapötik Etkinlik 339

8.1.4 Endikasyonlar, Dozlar, Yan Etkiler ve Riskler 339

8.2.2 Cadı Fındığı ve Diğer Tanen İçeren Bitkiler 340

8.2.3 Ezan çiçeği Yağı 341

8.2.4 Diğer Dermatolojik Etkili Bitkiler (alfabetik sıra ile) 344

8.3 Post-travmatik ve Postoperatif Rahatsızlıklar 348

8.3.1 Bromelain 348

8.3.2 Karakafes otu 348

8.3.3 Arnika 349

8.4 Romatizmal Rahatsızlıklar ve Dejeneratif Eklem Hastalıkları 350

8.4.1 Şeytan pençesi (Devil's Claw) 351

8.4.2 Söğüt Kabuğu, Dişbudak ve Akkavak 353

8.4.3 Isırgan otu Yaprağı 354

8.4.4 Boswellin 355

8.5 Ağrı Tedavisi 355

8.5.1 Nane Yağı ve Tansiyon Nedenli Baş Ağrısı 356

8.5.2 Capsicum (Acı biber) ve Lokal Uygulama ile Ağrı Rahatlatma 357

8.5.3 Migrenin Önlenmesi için Gümüşdüğme ve Veba Kökü/Kabalak 359

8.6 Formülasyonlar 362

8.7 Tıbbi Bitkisel Ürün 364

Kaynakça 364

9 HASTALIKLARA DİRENCİ ARTTIRAN AJANLAN

9.1 Adaptojenler 369
9.1.1 Ginseng 370
9.1.1.1 Bitki, Ham Drog ve Bileşikler 370
9.1.1.2 Farmakoloji ve toksikoloji 371
9.1.1.3 İnsanlar Üzerindeki Klinik Çalışmalar 372
9.1.1.4 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar 373
9.1.2 Eleutherococcus Kökü 373
9.1.3 Diğer Adaptojenik Droglar 375
9.1.3.1 Ashwaganda (Gelinfeneri) 375
9.1.3.2 Astragalus (Geven) 376
9.1.3.3 Cat's Claw (Kedi Pençesi) 376
9.1.3.4 Cordyceps (Tırtıl Mantarı) 377
9.1.3.5 Gotu Kola 378
9.1.3.6 Rhodiola rosea 379
9.1.3.7 Bitkisel Antioksidanlar (Üzüm Çekirdeği, Yeşil Çay ve Çam Kabuğu) 379
9.1.3.7.1 Farmakoloji ve Toksikoloji 380
9.1.3.7.2 Klinik ve Epidemiyolojik Çalışmalar 380
9.1.3.7.3 Endikasyonlar ve Doz 381

9.2 İmmün Stimülanlar 381
9.2.1 Koni Çiçeği (Ekinezya) 382
9.2.1.1 Bitki, Ham Drog ve İçerikler 383
9.2.1.2 Farmakoloji ve Toksikoloji 383
9.2.1.3 Terapötik Etkinlik Üzerine Çalışmalar 385
9.2.1.4 Endikasyonlar, Doz ve Riskler 387
9.2.2 Avrupa Ökse otu 388
9.2.2.1 Bitki, Bileşikler ve Etkiler 388
9.2.2.2 Klinik Etkinlik Çalışmaları 390
9.2.2.3 Endikasyonlar, Doz ve Riskler 391
9.2.3 Tıbbi Mayalar 391
9.2.4 Altınmühür 392

9.3 Terapötik Önem 393
Kaynakça 394

EK 399
Almanya'da En Çok Recete Edilen İlk 100 Bitkisel İlaç 399

Konu Dizini 407

TIBBİ BİTKİLER, BİTKİSEL İLAÇLAR VE FİTOTERAPİ

1

Çeviren:
Dr. Öğr. Üyesi Mert İLHAN

1.1 Farmakoterapinin Ortak Kökleri

Tarihsel açıdan bakıldığında ilaçların üretimi ve hastalıkların farmakolojik olarak tedavi edilmesi bitkilerin kullanımı ile başlamıştır. Aslında ilaç anlamında kullanılan "*drug*" kelimesi Flaman dilindeki, "kurutmak" anlamına gelen "*droog*" kelimesinden türemiştir, nitekim bitkiler tıbbi amaçla kullanılmak için önce kurutulmuştur. Akdeniz ve Asya bölgelerindeki insanların geleneksel tıpta kullandığı iyileştirme uygulamaları ilk defa Avrupa'da milattan sonra birinci yüzyılda Yunanlı Hekim Pedanios Dioscorides tarafından *De Materia Medica*'da yazılmıştır. Rönesans boyunca bu klasik metin, insani doktrinlerle daha uyumlu olması için revize edilmiştir. Dioscorides tarafından adlandırılan bitkiler belirlenmiş ve gravürlerle görselleştirilmiştir. Ayrıca yerel bazı tıbbi bitkiler de eklenmiştir. Tıbbi bitkiler ile tedavi hâlen, sağlık ve hastalıkların dört bedensel salgı – kan, balgam, kara safra ve sarı safra – tarafından belirlendiğini ifade eden klasik hümoral patoloji prensiplerine dayanmaktadır. Bu unsurlar aslında antik çağın temel elementleriyle ilişkilidir: Hava, su, toprak ve ateş. Bu elementler farklı oranlarda ve miktarlarda karıştırılarak soğuk, nemli, kuru ya da ılık nitelikleri elde edilebilir ki bunlar da dört temel bedensel salgı ile ilişkilidir. Bu nedenle de, eğer belirli bir hastalık nemli, sıcak ya da kuru şeklinde sınıflandırılmışsa zıt özelliğe sahip bir bitki uygulanarak tedavi edilir (Jüttner, 1983). Bitkisel ilaçlar özellikleri belirtilerek ve potansiyelleri dört puanlık bir ölçekte "fark edilemez", "fark edilebilir", "güçlü" ve "çok güçlü" şeklinde derecelendirilerek sınıflandırılırdı. Örneğin, haşhaştan (*Papaver somniferum*) elde edilen klasik bir bitkisel ilaç olan afyon dördüncü derece/soğuk olarak sınıflandırılmıştı. Sedasyonu "soğutma" ile ilişkilendiren görüş, afyonun ampirik olarak bilinen sedatif ve narkotik etkilerinin hümoral sisteme eklenmesine olanak tanımıştır. Karabiber (tarihi baharat ticaretindeki karabiber, yani *Piper nigrum*, Yeni Dünya'nın keşfinden sonra tıbba giren *Capsicum* cinsi kırmızı biber ile karıştırılmamalıdır) dördüncü derece/kuru şeklinde sınıflandırılmıştır. Hipokrat'a göre tüm tedavilerin amacı; aşırı olan ne varsa uzaklaştırmak ve eksik olan ne varsa arttırmak suretiyle unsurların dengelenmesidir (Haas, 1956). Hümoral patoloji görüldüğü üzere konvansiyonel tıbbın temel prensiplerinden birisi haline gelmiştir.

Ortaçağ ve Rönesans dönemindeki bitkiler ile ilgili monograflar, genel olarak iyileştirici bitkinin görseli, adı ve sinonimleri, etkisi (etki derecesi ve özelliği) ve endikasyonlarını içermekteydi. Bu endikasyonlar modern anlamda hastalık olarak değil, semptomlar olarak ifade edilmekteydi.

Örneğin öksürük, nezle ya da ses kısılmasının her biri farklı hastalıklar olarak kabul edilmiştir. Bu monograflar, ilgili bitkiden yapılabilecek çeşitli müstahzarların hazırlanış şekilleri hakkındaki ayrıntılı bir açıklamayla sona ererdi. Genel olarak bitkisel kaynakların yazarları meslek dışından insanlar değil, konvansiyonel tıp okullarında eğitim alan hekimlerdi. Bu bitkisel kaynaklar sadece doktorlar için değil, aynı zamanda "sıradan insanlar" için de yazılmıştır; bazı durumlarda, doktora gitmek pahalı ya da zor olduğunda bir kaynak olarak hızlıca başvurulabilmesi amaçlanmıştır (aktaran Jüttner,1983).

Tıpta bilim çağına girilen 1800'ler öncesinde geleneksel bitkisel tıp farmakolojideki tüm standart ders kitaplarının sorgulanamaz kaynağı konumundaydı. Modern kimyanın keşfinden sonra ise durum değişti ve modern farmakoterapi ve "tıp biliminin" gelişimi sonrasında fitoterapi alternatif bir yöntem haline gelmiştir. Ancak, tarihsel açından değerlendirildiğinde fitoterapiyi tıbbın özel ya da alternatif bir dalı olarak nitelendirmek doğru olmaz. Klasik bitkisel tıp tarihinin antik çağlardan modern zamanlara 2500 yıldan daha uzun bir geçmişi olduğu dikkate alındığında, bu dönemde kullanılan tıbbi bitkilerin pek çoğunun spesifik etkilerinin olmasının yanı sıra zararlı yan etkileri olmadığının varsayılması oldukça mantıklı olacaktır. Aksi takdirde bu kadar çok dönemden ve kültürden günümüze güvenilir olarak aktarılmaları mümkün olamazdı. 50'den fazla hasta ve hekim jenerasyonunun kolektif ampirik deneyimini sadece "plasebo etkisi" olarak değerlendirerek yok saymak anlamsız ve bilim dışı olacaktır (Benedum, 1998).

1.2 Doğal Bileşikleri İzole ve Modifiye Ederek Daha Güvenli Hale Getirmek

1785 yılında yayımlanan ünlü "*Account of the Foxglove*" (Yüksükotu Bitkisi) eserinde William Withering, Yorkshire'daki seyyar bir satıcının evine nasıl çağrıldığını anlatıyor: "Onu durmaksızın kusarken buldum, bulanık görüyordu ve nabzı dakikada yaklaşık 40 civarındaydı. Soru sorduğumda karısının yarım bardak su içinde bir avuç yüksükotu kaynattığını ve adama verdiğini, adamın astımdan kaynaklanan şikâyetleri nedeniyle bunu tek seferde içtiğini öğrendim. Bu iyi kadın kendi bölgesindeki bu ilaç konusunda bilgiliydi, ancak dozu bilmiyordu ve kocası neredeyse hayatını kaybediyordu".

Digitalis türünün (yüksükotunun yapraklarından, *Digitalis purpurea* ve *D. lanata*) kardiyak glikozitlerinin terapötik dozu çok dar bir aralıktadır. Tam dozun yaklaşık %50'sinin bile aşılması toksik etkilere neden olabilir. Bu doz sorunu ham bitki materyalindeki büyük kantitatif ve kalitatif farklılıklarla birleşir. Kökenine bağlı olarak ham drog ciddi düzeyde gitoksin (bu bileşik oral olarak alındığında çok aktif değildir) içerebilir ya da çok aktif bileşik olan digitoksin konsantrasyonu yüksek olabilir.

Bu nedenle de terapötik aralıkları dar olan bitkilerin aktif bileşiklerinin (Şekil 1.1) izole edilmesi ve saf bileşiklerin uygulanması sürecin tamamlanması anlamına gelmez. Bu bilimsel tıbbi bitki araştırma yöntemi sayesinde çok güçlü bileşikler güvenli tıbbi ürünler haline getirilebilirler. Burada hedef kilit aktif bileşiği konsantre hale getirmek değil, tutarlı ve uniform bir kompozisyona sahip bir farmasötik ürün elde etmektir. İzole edilen bileşikler haplar, tabletler ya da kapsüller halinde işlendiğinde farmasötik eksipiyanlarla dilüe edilmiş ürünler elde edilir. Örneğin, digitoksin tabletindeki digitoksinin konsantrasyonu yüksük otu yaprağındakinden 10 kat daha düşüktür.



Digitalis (Yüksükotu)



Rauwolfia



Haşhaş



Güzelavrat otu

Şekil 1.1. ◀ Aktif bileşikleri konvansiyonel ilaçlar olarak terapötik kullanım için izole edilen tıbbi bitkiler.

19'uncu yüzyılın başlarında doğal bilimlerin ve tıptaki bilimsel yöntemlerin gelişmesiyle birlikte bitkisel ilaçlar, bilimsel araştırmaların ana ham maddelerini oluşturmuştur. Morfinin afyondan izole edilmesi (1803-1806), bir bitkinin aktif bileşiğinin elde edilmesinde kullanılan modern kimyasal ve analitik metotların ilk kullanımıdır. Sonrasında ise morfinin insanlar ve hayvanlar üzerindeki etkilerine ilişkin farmakolojik ve toksikolojik incelemeler mümkün hale gelmiştir. Morfin, kodein ve papaverin dâhil olmak üzere afyondan izole edilen farklı maddeler günümüzde de terapötik olarak kullanılmaktadır. Diğer örneklerde ise istenen özellikler geliştirilerek ve advers etkiler azaltılarak doğal maddenin geliştirilmesi için çaba harcanmıştır. Bu yaklaşımın ilk örneği ise söğüt (*Salix* spp.) kabuğundaki salisinden asetilsalisilik asidin geliştirilmesidir. Doğal bileşiklerden daha etkili bileşikler elde etmek amacıyla bilim insanları bazen beklenmeyen etkileri olan ilaçlar üretmişlerdir.

Tablo 1.1.
Tıbbi kullanım için izole edilmiş bileşiklerden örnekler. Doğada bu bileşikler bitkilerde tek başlarına değil, ilgili kimyasal bileşiklerin bir parçası şeklinde bulunurlar. Genellikle güçlü ve anlık etkilere sahip olan izole edilmiş maddeler ise kesinlikle bitkisel ilaç olarak görülmezler.

İçerik/İlaç	Bitki	Etki
Atropin	**Güzelavrat otu yaprakları & kökleri**	**Parasempatolitik**
Kafein	Kahve bitkisi	Analeptik, MSS uyarıcı
Kokain	**Koka yaprakları**	**Lokal anestezik**
Kolşisin	Safran soğanı	Gut tedavisi, antienflamatuvar
Digoksin	***Digitalis*/Yüksükotu yaprakları**	**Kardiyak tedavi (pozitif inotropik)**
Emetin	İpeka kökü	Emetik
Efedrin	**Efedra bitkisi**	**Antihipotansif**
Kavain	Kava kökü/köksap	Anksiyolitik
Morfin	**Haşhaş sütü**	**Analjezik**
Fizostigmin	Kalabar fasülyesi	Kolinesteraz inhibitörü
Pilokarpin	**Jaborandi yaprakları**	**Glokom tedavisi**
Kinidin	Kınakına kabuğu	Antiaritmik
Kinin	**Kınakına kabuğu**	**Antimalaryal**
Rezerpin	*Rauwolfia*/Yılankökü	Antihipertansif
Salisin	**Söğüt kabuğu**	**Antienflamatuvar**
Skopolamin	*Datura* spp/Boru çiçeği	Antispazmodik
Taxol®	**Porsuk ağacı**	**Sitostatik**
Teofilin	Çay yaprakları	Bronkodilatör

Rezerpin molekülünün modifiye edilmesi (geleneksel bir ayurvedik sedatif bitki olan yılankökü, *Rauwolfia serpentina*) mebeverini, atropin molekülünün modifiye edilmesi (Güzelavratotu *Atropa belladonna*'dan ve patlıcangiller (Solanaceae) familyasının tropan alkaloitlerini içeren bitkilerinden) ipratropyum bromid ve güçlü bir analjezik olan meperidin molekülünün sentezlenmesine neden olmuştur. Kellinden (*Ammi visnaga*'dan) kromolinin geliştirilmesi ise daha faydalı bir ilaç elde edebilmek için bitkisel bileşiğin modifiye edildiği bir diğer örnektir. Yeni Dünya'daki tıbbi bitkiler ise bir diğer önemli ilaç ham madde kaynağıdır. Koka ağacının (*Erythoxylum coca*) yapraklarından modern lokal anestezik-lerin prototipi olan kokain elde edilirken kınakına ağacının kabuğundan malaryanın tedavisinde hâlen önemli bir rolü olan kinin elde edilmiştir. Bitkilerden başarılı şckildc izolc edilen aktif bileşiklere son örnek de peygamber süpürgesi (*Artemisia annua*) bitkisinden elde edilen bir antimalaryal bileşik olan artemisinin'dir. Bu bileşiğe karşı direnç sentetik antimalaryal ilaçlara karşı dirençle kıyaslandığında çok daha yavaş gelişmektedir. Porsuk ağacı (*Taxus brevifolia*) kabuğundan elde edilmiş olan taksol ve analogları ise kötü huylu tümörlerin tedavisinde sitostatik özellik göstermiştir.

Günümüzde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı doğrudan ya da dolaylı olarak bitkilerden izole edilen aktif bileşiklerden elde edilmiştir. İyi bilinen bazı örnekler Tablo 1.1'de listelenmiştir.

Bu maddelerin büyük bir kısmı bitkilerde kendi başlarına değil, bileşik grupları halinde bulunurlar; örneğin metilksantinler grubundaki kafein, kardiyoaktif glikozitler grubundaki digoksin ve afyon alkaloitleri grubundaki morfin buna örnek olarak verilebilir. Bu izole bileşikler ve bileşik grupları genellikle güçlü ve hızlı etkiler yaratırlar ve kesinlikle bitkisel ilaç olarak değil, genellikle bitkiden elde edilmiş ilaçlar olarak sınıflandırılırlar. Araştırmacılar bu sekonder metabolitlerin potansiyellerini ortaya çıkaramamışlardır. Gelecekte tedavide kullanılacak alkaloitlerin sayısının yaklaşık 20.000'in üzerinde olacağı tahmin edilmektedir (Cordell ve ark., 2002).

1.3 Tıbbi Bitkiler, Preparatlar ve Ekstreler

Bitkisel ilaçlar, farmakolojik olarak aktif bileşikleri sadece tıbbi bitkilerden elde edilmiş müstahzarları içeren tıbbi ürünlerdir (Keller, 1996). "Tıbbi bitki" ya da "bitki drogları" terimleri genellikle depolanabilir/saklanabilir bir ürün elde etmek için kurutulmuş olan bitkileri ya da bitki bölümlerini ifade etmektedir. Bir tıbbi bitki ya da bundan yapılan bir preparat, spesifik "ana aktif bileşeni" bilinse de bilinmese de genellikle bir aktif bileşen olarak kabul edilir (Note for Guidance, 1998). Almanya'da bitkilerin ve bu bitkilerden elde edilen tıbbi ürünlerin farmasötik kalitesini izlemek için kullanılan test prosedürleri de dâhil olmak üzere tıbbi bitkilerin kalite özellikleri, Avrupa Farmakopesi'nin Almanca versiyonunda (European Pharmacopeia, 1997) ve Alman Farmakopesi'nde belirlenmiştir. Strasbourg'da bulunan Avrupa Farmakope Komisyonu ve Bonn'da bulunan Alman Farmakope Komisyonu bu sayıları düzenli olarak takip ederek revize eder ve günceller.

Bu nedenle de bitkisel ilaçların etkinlik ve güvenlikleri genel olarak Farmakopeler'deki kalite spesifikasyonları ile sağlanmaktadır. Bitkiler, bu bitkilerden elde edilen preparatların, genellikle de bitkisel ilaçların çoğunun aktif bileşenleri olan ekstrelerin temelini oluşturur. Bu preparatlar kimyasal bileşimleri genellikle son derece sınırlı bir şekilde bilinen ve ciddi bir biyolojik çeşitliliğe sahip olan çok bileşenli karışımlardır. Elde edilen etkinin türünü belirleyen ana aktif bileşenlerin yanı sıra preparatlar ana bileşiklerin etkilerini (örneğin stabilitelerini ya da biyoyararlanımlarını etkileyerek) modifiye edebilen sekonder metabolitlere de sahiptir. Bitkisel preparatlar farmakolojik olarak inaktif olan ya da istenmeyen etkilere bile sebep olabilecek safsızlıklar da içerirler.

Bitkisel ilaçların bir diğer özel niteliği de üretim süreçlerine bağlı olmak üzere, farklı terapötik özellikleri olan preparatların aynı bitkisel materyalden elde edilebiliyor olmasıdır. Bir tıbbi ürün resmi olarak onaylandığında (yani tıpkı Almanya'da ve diğer Batı Avrupa uluslarında olduğu üzere, yetkili bir devlet kurumu tarafından resmi ilaç olarak tanındığında) ne bitkisel preparat ne de üretim süreci önceden kesin bir şekilde belirlenen sınırlar ötesinde değiştirilemez ya da farklılaştırılamaz. ABD'de bitkisel ilaç preparatlarının yarar veya etkinliği düşük bir düzeyde resmi kabule sahiptir, ancak Amerikan Farmakopesi pek çok bitkisel preparatın adı ve saflığı için standart monograflar geliştirmiştir, ancak bu standartlar ilacın kullanımı için resmi bir onay sıfatı taşımamaktadır.

Bitkisel ham maddenin kuru ağırlığının dörtte üçünden fazlası genellikle selüloz, ve kendi başlarına herhangi bir farmakolojik etkisi olmayan nişasta gibi inert bitkisel bileşiklerden oluşur, tüm bitkisel ilaçların çoğu günümüzde ekstrelerden elde edilmektedir. Bu tür ürünlerin terapötik dozu, arzulanan biyolojik etkiyi üretmek için kullanılan ekstre miktarı olarak hesaplanmaktadır; yani bütün ekstre bir aktif bileşik gibi görev yapar. Bitkisel ilaç ürünlerinin aktif bileşiklerinin önemi dikkate alınarak bitki ekstreleri detaylı bir şekilde aşağıda açıklanacaktır.

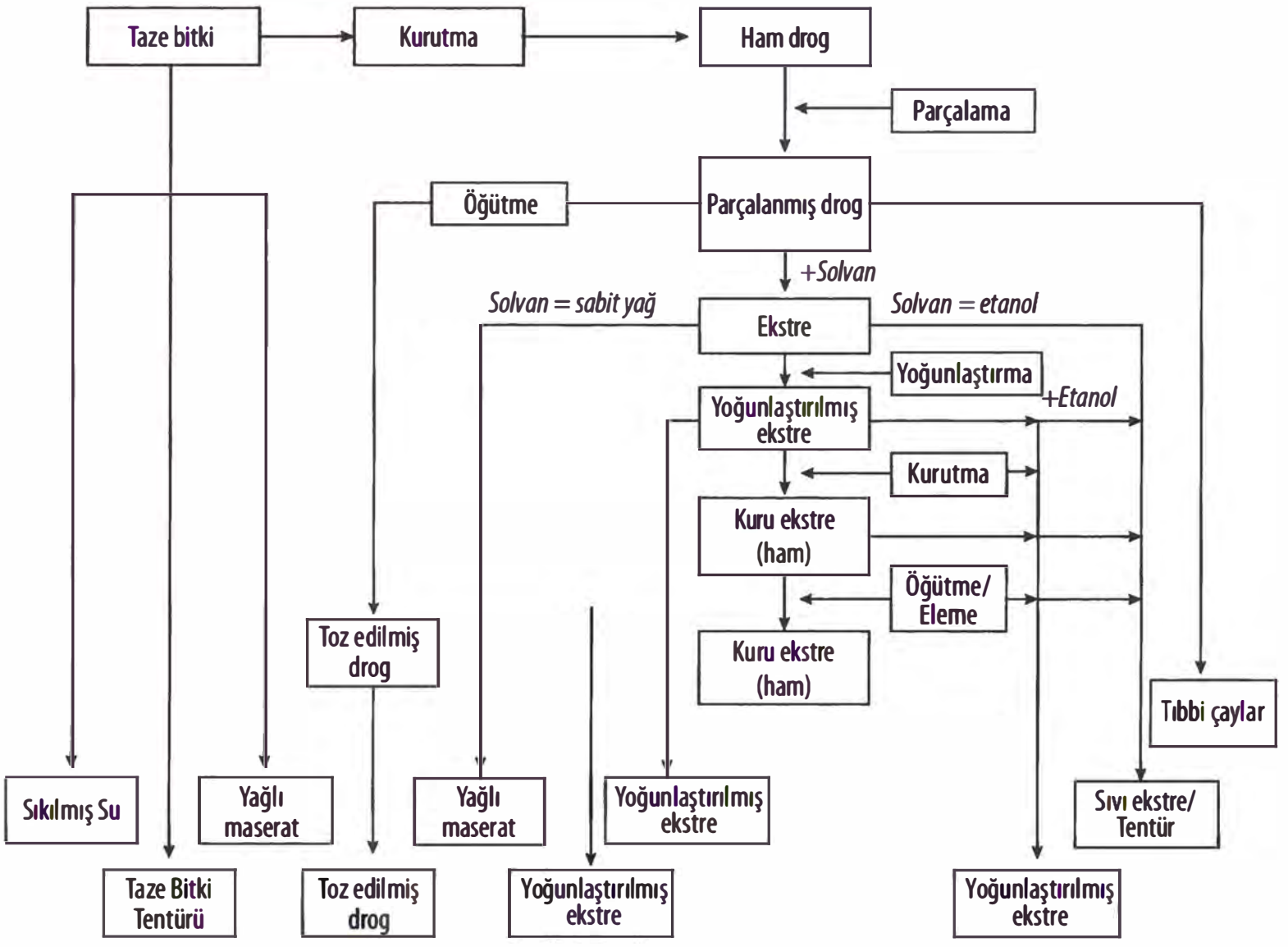
Almanya'da onaylanmış ilaçlar olarak satılan bitki ekstreleri, farmasötik kalite açısından nispeten yüksek bir standarda ulaşmıştır. Tıbbi bitkiler için ilave test parametreleri belirleyerek ekstrelerin kalitesi açısından daha ileri fitokimyasal tanımlamalar yapılmaktadır (Gaedcke ve Steinhoff, 2000).

Farmasötik kalitenin yanı sıra doz da bitkisel ürünlerin reçetelendirilmesinde kritik bir husustur. Vakaların çoğunda 200-500 mg ekstrenin (ekstrenin etki potansiyeline bağlı olarak) bir fincan tıbbi özelliği olan çayla alınan geleneksel tek doza eşdeğer olduğunun varsayılması makuldür. Nispeten büyük olan kapsüller, haplar, tabletler vb. bu miktarlarda ekstre içerebilen tek dozaj formudur. Bu da tıbbi bitkilerden elde edilen kombinasyon ürünlere kaçınılmaz şekilde sınırlılık getirmektedir ve bundan dolayı da bu ürünler yeterli dozu sunma açısından dikkatli değerlendirilmelidir.

1.3.1. Ekstre Nedir?

Ekstreler normalde masserasyon ya da perkolasyon yoluyla kuru bitki parçalarından (ham drog) elde edilen sıvı, toz ya da viskoz kıvamlı konsantre preparatlardır. Ham drogların büyük bir kısmı %20 oranında ekstre edilebilir içerik barındırır ki bu da bitki-ekstre oranının 5:1 olması anlamına gelmektedir. Sıvı ekstreler genellikle sıvı ekstre-kuru bitki oranının (yani ağırlık-ağırlık oranı [a/a] ya da hacim-ağırlık oranının [h/a]) 1:1 olduğu sıvı preparatlardır. Sıvı ekstrelerin hazırlanmasında etanol, su ya da etanol ve su karışımları yaygın şekilde kullanılır. Katı ya da toz edilmiş ekstreler ise üretim sürecinde kullanılan çözücünün buharlaştırılması ile elde edilen preparatlardır (ham ekstre). Tıbbi bitkiler için kullanılan farmasötik hazırlama ve ekstraksiyon metotlarına dair detaylı bilgiler Şekil 1.2'de görülebilir. Okuyucuların ayrıca *Avrupa Farmakopesinin* güncel (2002) versiyonunu okuması önerilir.

Bazı durumlarda ham ekstreden istenmeyen bileşiklerin uzaklaştırılması ve terapötik olarak aktif bileşiklerin konsantrasyonlarının arttırılması gerekir. Standardize *Ginkgo* (*Ginkgo biloba*) toz ekstresi (50:1) bu sürece bir örnek olarak verilebilir. Buradaki 50:1 oranı 1 birim ekstre elde edilmesi için ortalama olarak ham droğun (örneğin kuru yaprakların) 50 biriminin işlenmesinin gerektiği anlamına gelmektedir. Potansiyel olarak alerjen ginkgolik asitler de farmasötik olarak etkisiz maddelerle birlikte ekstreden uzaklaştırılır. Uçucu yağlar da aktif bitkisel bileşenlerdir. Bunlar genellikle ham droğun doğrudan distilasyonu ile ya da daha az yaygın kullanılan yöntemde ise lipofilik (yağda çözünebilir) ekstraksiyon ile elde edilirler.



Şekil 1.2. ▲ Bitkisel ilaçların üretiminde kullanılan teknik süreç (kaynak: Gaedcke ve Steinhoff [2000])

Uçucu yağlar için bitki/ekstre oranı (genellikle HER [bitki-ekstre oranı] olarak bilinir) 50:1 ile 100:1 (h/h) arasında değişir ki bu da bu tür yağları içeren bitkilerde ortalama %1-2'lik bir uçucu yağ içeriği anlamına gelmektedir.

1.3.2 Ekstrelerin Standardizasyonu

Ekstrenin bileşimini iki faktör belirler: Ham bitkisel materyalin kalitesi ve üretim süreci (Şekil 1.2).

1.3.2.1 Bitkisel Materyalin Kalitesi

Bitkiler ve droglar doğal ürünlerdir. Doğadaki ürünlerin standart, tutarlı bir içeriği bulunmaz. Örneğin; günlük deneyimlerimizden de bildiğimiz üzere farklı şarap ve çay kaliteleri mevcuttur. Ayrıca yüksek asitli ve düşük asitli kahveler bulunduğu gibi acı ve tatlı rezene de mevcuttur. Benzer şekilde tıbbi bitkilerin de bileşenleri genetik faktörler, iklim, toprak kalitesi ve diğer dış etkenler nedeniyle ciddi değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak, kültürü yapılan tıbbi bitkilerden elde edilen drogların doğadan toplananlarla kıyaslandığında kimyasal bileşimlerdeki değişkenlik daha azdır.

Kültürün bir diğer avantajı da bitkinin büyümesi sırasında ilgili bileşiklerdeki artışın izlenebilmesi ve bu sayede de hasat için optimum zamanın belirlenebilmesidir. Değişken büyüme koşullarından kaynaklanan kalite düzensizlikleri, kalite standartlarını karşılamayan materyallerin üretim prosesinden çıkartılması ile kısmen kontrol edilebilmektedir. Bu da ileri evre işlemlerin sadece ilgili bileşikler açısından yeterince standardize edilmiş materyalle gerçekleştirilmesini sağlar. Bundan dolayı popüler pek çok hatalı düşüncenin aksine, bitkisel ekstrenin standardize edilmesi sadece kimyasal ayarlama işleminden çok daha fazlasıdır ve bitkisel ham materyallerin kültürü, seçilmesi ve karıştırılması ile başlar. Aslında bitkilerin ve bitkisel preparatların standardizasyonu, günümüzde tıbbi bitkilerin ticari olarak yetiştirilmesinde tarımsal parametrelerin ve uygulamaların ulusal ve uluslararası sözleşmeler tarafından belirlenmiş olan İyi Tarım Uygulamaları'nın (GAP) gelişimine yönelik hareket ile başlar.

1.3.2.2 Üretim Yöntemleri

Çözücünün, ekstraksiyon ve kurutma süreçlerinin doğası nihai ürünün bileşimini ciddi şekilde etkiler. Polar bileşikler suda çözünürken lipofilik bileşikler ise alkolde çözünürler. Örneğin, kediotunun sulu ekstresi, etanol ekstresinden çok daha farklı bir bileşik spektrumuna sahiptir. Aynı çözücüler kullanılsa bile, sadece ekstraksiyon tekniğinin kendisi dahi farklı kimyasal ve farmakolojik etkilere sahip ekstreler meydana getirir. Bu ilke aşağıdaki örnekle daha iyi anlaşılacaktır:

3 haftalık alıştırma evresi sonrasında toplam 107 gönüllü rastgele bir **şekilde 3** gruba ayrılmıştır. A grubu kaynatılarak (farmasötik olarak dekoksiyon, filtre ya da dekantasyon) hazırlanan kahveden günde 4-6 fincan içmiştir. B grubu da aynı miktarda, filtre edilerek (farmasötik olarak perkolasyon tekniği kullanılmıştır) hazırlanan kahveden içerken C grubu ise hiç kahve tüketmemiştir. Test süreci 9 hafta sürmüştür. A grubundaki deneklerin serum kolesterol değerlerinde ortalama 0-48 nmol/L düzeyinde anlamlı bir artış görülmüştür. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri de 0.39 nmol/L artmıştır. B ve C grubunda ise herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiş olup grupların hiçbirinde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ya da apolipoprotein düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle de yan **etkiler** filtre edilerek değil kaynatılarak hazırlanan kahvenin tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (Bak ve ark.; 1989).

Bu çalışmada hazırlama sürecindeki – bizim örneğimizde dekoksiyon ve perkolasyon – farklılıklar ekstrenin kimyasal bileşimini ve bu nedenle de insan bedenindeki işleyişini ciddi şekilde etkileyebildiğini göstermektedir. Bu özellikle de farklı çözücüler ve farklı yöntemler kullanılarak üretilen ticari ekstreler için geçerlidir. Bütün ekstreler aynı değildir!

Ticari olarak satılan ekstreler kalite açısından ciddi şekilde değişkenlik gösterir. Pek çok üründe olduğu üzere bitki ekstreleri de serbest piyasalarda ve yüksek fiyatlarla mal fazlala-

rının satıldığı "spot piyasalarda" satılırlar. Kesin belirlenmiş olan standartlar genellikle bu ekstrelerin fitokimyasal içeriklerine uygulanmaz, bu nedenle de bu ekstrelerin işlenmesiyle tutarlı ve kabul edilebilir kaliteye sahip bitkisel ilaçların elde edilebileceğinin garantisi bulunmamaktadır (Hänsel ve Trunzler, 1989; Gaedke ve Steinhoff, 2000).

1.3.2.3 Kalitenin Ayarlanması

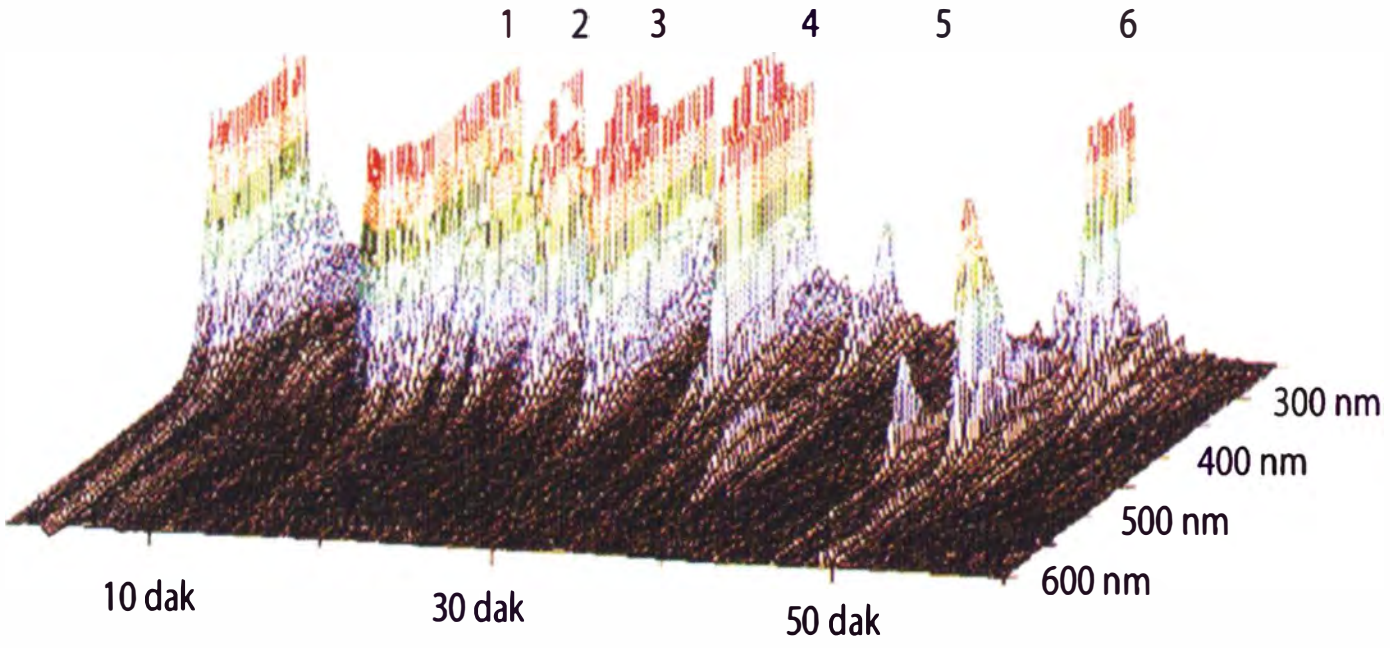
Tutarlı bir farmasötik kalitenin elde edilmesi için bir diğer yaklaşım da ana ekstrenin seçili gruplarının, spesifik içeriklerin ya da bileşik gruplarının en tutarlı konsantrasyonunun elde edileceği şekilde harmanlanmasıdır. Bu "kalite ayarlaması" süreci için seçilen içerikler ekstrenin etkinliği için önemli olan içerikler olmalıdır (bu içeriklerin bilindiği ölçüde). Terapötik etkinlik, tek bir bileşik grubundan (örn., Antrakinon içerikli stimülan laksatiflerdeki antrokinonlar, bkz. Bölüm 5.6.4) kritik olarak etkilenirse, kalite ayarlaması, terapötik olarak inert eksipiyanlarla gerçekleştirilebilir. Bitkisel ilaçlarda ise spesifik bileşiklerin terapötik etkinliğe katkısı ya spekülatiftir ya da bilinmez. Bu durumlarda da farmasötik kaliteyi sağlamak için ekstreler belirli "marker bileşikler" üzerinden standardize edilirler. Bu marker bileşikler, genellikle ilgili bitkinin sadece karakteristik bileşikleri olan kimyasallardır; yani, bitkisel materyalin tanımlanmasını ya da diğer bazı kalite parametrelerinin yerine getirilmesine yardımcı olabilirler. Pek çok durumda bu maddeler farmakolojik testlerde ya da klinik çalışmalarda terapötik etkinlikleri açısından daha önce test edilmemişlerdir.

Bitki türleri genetik olarak belirlendikten sonra kimyasal bileşimleri de bir yere kadar aydınlatılabilir. Bunun sonrasında da bitkinin marker bileşikleri ile tüm ekstrede bulunan diğer terapötik olarak ilişkili içerikler arasında korelasyonlar olduğunun varsayılması mantıklı olacaktır. Bu korelasyonların gücü pek çok bitkisel ilaç için bilinmez, ancak sadece seçili marker bileşiklere dayalı olarak tüm ekstrenin standardize edilmesi terapötik açıdan soru işaretidir. Bitkisel ilaçların biyolojik değişkenliğinin telafi etmek için teknolojik enstrümental analizlere ihtiyaç vardır.

1.3.2.4 Analitik Kalite Kontrol

Bitki ekstrelerin optimum homojenliğinin sağlanması için bitkilerin kontrollü kültürü ve standardize üretim yöntemlerinin yanı sıra kimyasal analiz de gerekmektedir. Bu durum, nihai ürünler gibi ham maddelerin kendileri (kurutulmuş bitkiler ve ekstreler) için de geçerlidir. Sentetik ilaçların sayısal olarak ölçülebilen ve kimyasal olarak belirlenen içeriklerinin aksine, bitkisel ilaçların spesifik kimyasal bileşiklerine dair bilgi eksikliği ayrım ve analiz anlamında kalitatif ve yarı kantitatif kromatografi yöntemlerine güvenmeyi gerektirmektedir.

Şekil 1.3'te sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ekstresinin içeriklerinin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile elde edilen tipik profili görülmektedir.



Şekil 1.3 ▲ Ticari olarak satılan sarı kantaron ekstresinin HPLC parmak izi kromatografisi profili. Tespit edilen bileşikler (1 = Hiperozit, 2 = Kersitrin, 3 = Kersetin, 4 = Biapigenin, 5 = Hiperisin, 6 = Hiperforin) kalite kontrol için testlerde doğru retansiyon sürelerinde pik vermeli ve istenen miktarda olmalıdır.

Kullanılan çözücüye ve teknolojiye bağlı olarak bu yöntem tıpkı bir parmak izi gibi eşsiz bir şekilde çok bileşikli aktif ekstreyi karakterize eden kimyasal spektrumlar sağlar.

Çok çeşitli bileşikleri kapsayan bu "parmak izi kromatogramı", sadece aktif bitki bileşiklerinin kimliğini oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda standart bir referans numunenin elektronik olarak depolanmış kromatogramına karşı bir test numunesinin "parmak izini" kontrol ederek sabit kimyasal profili test edebilir.

1.4 Bitkisel İlaçlar

1.4.1 Sıvı Dozaj Formları

Bitkisel ilaçlar bitkilerden, ekstrelerden ya da aktif bitkisel içeriklerin konsantre edilmiş şekillerinden elde edilen ilaç ürünleridir. Katı ya da sıvı formda bulunabilirler. Sıvı dozaj formları aşağıdakiler gibidir:

- Tentürler, gliseritler ve ilgili ürünler
- Şuruplar
- Tıbbi yağlar
- Tıbbi alkollü içkiler
- Bitki özsuları

1.4.1.1 Tentürler, Gliseritler ve İlgili Ürünler

Tentürler bitkilerden hazırlanan alkollü ya da sulu-alkollü çözeltilerdir. Eğer çözücü olarak gliserol kullanılırsa hazırlanan preparat gliserit olarak adlandırılır. Ekstraksiyonlar etanol ve su yerine giderek artan bir oranda gliserol, propilen glikol ve su karışımı kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Son zamanlarda Polietilen glikol 400 de çözücü olarak kullanılmıştır. Gliserol, doğal gliseritlerin bir bileşeni olarak meydana gelen bir biyolojik maddedir. Propilen glikol ise gliserolün iki terminal hidroksil grubunun olmadığı bir formudur. Polietilen glikol de sentetik bir üründür ve 400 rakamı ortalama molekül ağırlığına işaret eder. Şeffaf, renksiz bir sıvıdır ve ham drogdan (genellikle kurutulmuş bitkisel materyal) lipofilik bileşikleri ekstre etmek için kullanılır.

Kullanılan çözücünün türü üretici tarafından belirtilir. Örneğin, paketin üzerinde "Diğer bileşenler" ya da "Eksipiyanlar" başlığı altında yazılabilir. Tentür formunda sabit konsantrasyonları üretmenin iki yöntemi vardır: Tek tek tentürleri karıştırarak veya ham drogların karıştırılması ve sonrasında ekstraksiyonun yapılması. Aradaki farklılık hazımsızlık tedavisinde kullanılan iki benzer reçeteli formül ile aşağıda gösterilmektedir:

Reçete 1:

Rx	Kınakına tentürü	100 mL.

Hazırlanışı: 30 damla alın, suda seyreltin, yemeklerden kısa süre önce günde üç defa kullanın

Bu preparat kınakına kabuğu (12 kısım), turunç kabuğu (4 kısım), jansiyan kökü (4 kısım) ve tarçın kabuğu (2 kısım) bitkisel karışımı ile %70 etanol (hacim/hacim) ekstre edilerek hazırlanır (toplam 100 kısım).

Reçete 2:

Rx	Kınakına tentürü	60.0
	Turunç kabuğu tentürü	20.0
	Jansiyan tentürü	20.0
	Tarçın tentürü	10.0

Hazırlanışı: 30 damla alın, suda seyreltin, yemeklerden kısa süre önce günde üç defa kullanın

Eczacı, kullanıma hazır tentürleri karıştırarak bu preparatı hazırlar. Bu preparat bulanıklaşabilir ya da çökelti oluşturabilir, ancak genellikle bu durum etkinliğini etkilemez. Sıvı dozaj formlarının genel olarak bir avantajı hap ya da kapsül yutmakta sorun yaşayan hastalar için bir alternatif olmalarıdır. Dezavantajları ise daha kısa raf ömürleridir ki bu süre hastanın saklama koşullarına uymaması durumunda (ağzı açık saklanan şişeler, aşırı sıcak ya da nem) daha da kısalabilir.

1.4.1.2 Şuruplar

Arap şifacılar tarafından eskiden beri bilinen şuruplar, Orta Çağ'ın başlarında Avrupa tıbbına girmiştir. *Şurup* kelimesi Arapçadaki *sirab, şarab* ya da *şerbet* kökeninden gelir, anlamı şekerli içecektir. Şuruplar dâhilen kullanım için hazırlanan viskoz preparatlardır, en az %50 sakkaroz içerirler ki bu oran genellikle %60-65'tir. Şurupların şeker içeriği (yaklaşık %66) raf ömürlerini uzatmak için gereklidir. Mikroorganizmalar doymuş şekerli çözeltilerde üreyemezler, çünkü mikroplar yüksek konsantrasyonlu çözeltilerde gelişimleri için gerekli olan suyu bulamazlar. Bakteriyel gelişimden korumak adına şeker oranı düşük olan şuruplara koruyucu eklenmelidir.

Şuruplar özellikle de pediatride lezzet verici olarak kullanılırlar. Hatmi kökü, rezene tohumu, sinirli ot ve kekikten elde edilen şuruplar Alman pediatrik tıbbında sıklıkla kullanılır.

1.4.1.3 Tıbbi Yağlar

Tıbbi yağlar, genellikle bitkisel droglardan elde edilen ekstreleri ya da çözeltilerini içeren sabit yağlar ya da sıvı mumlardır. Tıbbi yağlar hem dâhilen hem de haricen kullanılır. Bitki kısımlarının ekstraksiyonu ile hazırlanan tıbbi yağlara örnek olarak sarı kantaron yağı ve sarımsak yağı maserasyonu verilebilir. Çözünmüş ilaç içeren yağlara örnek olarak ise özellikle aromaterapide masaj yağı olarak yaygın şekilde kullanılan sıvı jojoba (*Simmondsia chinensis*) mumundaki uçucu yağ çözetileri verilebilir.

1.4.1.4 Tıbbi Alkollü İçecekler

Tıbbi alkollü içecekler, uçucu yağların su ve alkoldeki veya alkoldeki çözeltisidir. Bu ürün ya uçucu yağı alkolde çözerek (nane yağı ile üretilen Nane İspirtosu BPC örneğindeki gibi) ya da distilasyon ile elde edilir.

Distilasyonla bu alkollü içecekleri elde etmek için ham drog ezilir, alkolle karıştırılır ve uçucu bileşikler bitki dokusundan (salgı hücreleri, salgı tüyleri ve salgı kanalları) ekstre edilene kadar beklenir. Son olarak bu bileşikler distilasyon ile yeniden elde edilir.

Tıbbi alkollü içeceklerin kullanımında potansiyel olarak risk bulunur, nitekim bunlar alkol bağımlılığı yapabilir ya da mevcut bağımlılığı arttırabilir.

1.4.1.5 Bitki Özsuları

Taze hasat edilmiş bitki kısımları suda maserasyona bırakılır ve sıkılır. Sıkılmış bitki özsuyunun raf ömrü geleneksel pastörizasyon ya da hızlı, ultra yüksek sıcaklık uygulaması (hızlı yöntem) ile uzatılabilmektedir. Bitki özsuları sadece çok güçlü bileşikleri içermeyen tıbbi bitkilerden elde edilir. Sıkma bitki özsuları işlenmiş bitkinin suda çözünebilir bileşiklerini içerir, ancak lipofilik bileşikleri içermezler. Bitki özsularının kimyasal bileşimi ya da bunların sulu ortamdaki olası reaksiyonlarına ilişkin çok az şey bilinmektedir. Almanya'da bitki özsuları hekim önerisi olmaksızın kişilerin kendi başlarına kullandıkları, reçeteye bağlı olmayan ürünlerdir.

Bitki özsularının bazı yaygın kaynakları huş yaprakları, ısırgan otu, sarı kantaron, karahindiba, sarımsak, limon otu, ökse otu, turp, sinirli ot ve at kuyruğudur.

1.4.2 Katı Dozaj Formları

Toz edilmiş ekstreler ya da konsantreler ışıktan, oksijenden ve nemden korunmalıdır. Bunu sağlamanın en iyi yolu da onları granüller, tabletler, kaplamalı tabletler ya da kapsüller gibi katı dozaj formlarında işlemektir. İlaçların amaçlanan kullanımına en uygun formda hazırlanmaları daha doğru dozlamaya da olanak tanır. Katı dozaj formlarının yanı sıra sıvı ekstre tentürleri, ampuller ve yarı katı preparatlar gibi diğer formlar da bulunmaktadır. Bu bölümde özel olarak katı dozaj formları ele alınacaktır. Bir bitkisel ilaç ham maddesine eksipiyanların eklenmesi ile formülasyon gerçekleşir. Avrupa'da sağlık uzmanları herhangi bir üründeki eksipiyanları öğrenmek için ürün bilgilerine erişebilir. Katı dozaj formları, yemek borusuna zarar verebilecek ilaç kalıntılarından kaçınmak için yeterli miktarda sıvı ile (100-200 mL) alınmalıdır. Bu özellikle yaşlı hastalar ve yemek borusu mukozasında hasar olan (aşırı alkol tüketiminde olduğu gibi) hastalar için önemlidir.

1.4.2.1 Granüller

Granüller, bağlayıcılar kullanılarak bir araya getirilen toz edilmiş materyallerdir. Üretimlerinde jelatin çözeltisi, metil selüloz, basit şurup, laktoz ya da sakkaroz gibi eksipiyanlar kullanılır. Granüller genellikle tablet şeklinde işlenir, ancak farklı dozaj formlarında da kullanılabilirler. Gastrointestinal şikayetlerin tedavisinde kullanılan ilaç ham maddeleri sıklıkla granül formunda üretilir.

1.4.2.2 Kaplanmamış Tabletler

Tabletler toz edilmiş ya da granüle edilmiş materyalin sıkıştırılması ile elde edilir (sıkıştırılmış tabletler). Sadece birkaç miligram olabilen aktif bileşiklerin yanı sıra çözücüler, lubrikanlar, bağlayıcılar, renklendiriciler, lezzet verici ve sıkıştırılmış tabletin sulu ortamda çözünmesine yardımcı olan dağıtıcıları içerebilir.

1.4.2.3 Kaplanmış Tabletler

Kaplanmış tabletler şeker, boya, yağ, mum ve/veya protein ile kaplanmış sıkıştırılmış tabletlerdir. Kaplamanın işlevi tıbbi içeriği korumaktır. Tabletler film kaplı tablet (FCT) elde etmek için film oluşturan maddeler (genellikle selüloz asetat fitalat gibi polimerler) ile de kaplanabilmektedir. Kaplanmış tabletlerin bazı avantajları aşağıdadır:

- İlacın salımı kontrollü ya da yavaş olabilir (enterik kaplamalı tabletler, kontrollü salım tabletleri).
- Raf ömrü uzatılmıştır, çünkü kaplama ışık, nem ya da mekanik stresler gibi dış etkilere karşı koruma sağlar.
- Kaplanmamış tabletlere kıyasla yutulmaları daha kolaydır, oral ya da özofagial mukozaya yapışmaları ihtimali daha düşüktür.
- Kaplama ilaç içeriğinin rahatsız edici tadını maskeler.

1.4.2.4 Kapsüller

Sert jelatin kapsüller, toz halindeki ya da granül haline getirilmiş ilaç ham maddesi, birbirlerine geçirilen iki parçalı silindirik kabuktan oluşan kapsül içine doldurulur. Kapsül, jelatinin yanı sıra yumuşatıcı olarak gliserin ya da sorbitol, su, aromatik bileşikler, boyalar ve antimikrobiyal katkı maddeleri de içerebilir. Uçucu yağlar da toz halindeki eksipiyanlara eklenerek enkapsüle edilebilir; uçucu yağlar gastrointestinal bölgede salınır.

Yumuşak jelatin kapsüller küre, oval, dikdörtgen ya da damla şeklinde, sudan uzak tutulması gereken yarı-katı ya da sıvı içeriği (yağlı sarımsak ekstresi ya da nane yağı gibi) çevreleyen jelatin kabuklu kapsüllerdir.

Kapsül materyali ilaç içeriğinin salımını, kapsül mideye ya da bağırsağa ulaşana kadar geciktirecek biçimde tasarlanabilir. Kimyasal olarak modifiye edilmiş bir selüloz olan hidroksipropilen metilselüloz ftalat (HPMCP) etkili bir enterik kaplamadır (mide asiditesine dayanıklı). Midenin asidik ortamında çözünmeyen bu bileşik pH düzeyi 7'nin üzerine çıktığında parçalanır ve bağırsağın fizyolojik koşullarında çözünür hale gelir.

Kapsüller ve tabletler üzerindeki enterik kaplamalar bazı avantajlar sağlar:

- İlacı gastrik sıvılar nedeniyle parçalanmaktan ve etkisiz hale gelmekten korur.
- Mide yüzeyini irritasyon ya da bulantıya neden olabilecek ilaç etken maddesine (salisilatlar, emetin) karşı korur.
- İlaç etken maddesinin bağırsağa ulaşana kadar seyrelmesini engeller (intestinal antispazmodikler veya antiseptikler).

İlaç içeriğini bağırsağa girdikten sonra salıveren enterik kaplamalı kapsüller ya da tabletler asla yemek sırasında ya da sonrasında alınmamalı, yemekten ortalama 1 saat önce alınmalıdır.

3 mm çapından büyük olan partiküller mideyi kimüsle birlikte terk etmez, bir sonraki sindirim aşamasına kadar midede kalır. Enterik kaplı kapsüllerin bir tehlikesi ise mide özsuyunun pH derecesi yükselirken bir süre midede kalabilirler ki bu durum ilacın mide içindeyken erkenden salınmasına sebep olabilir.

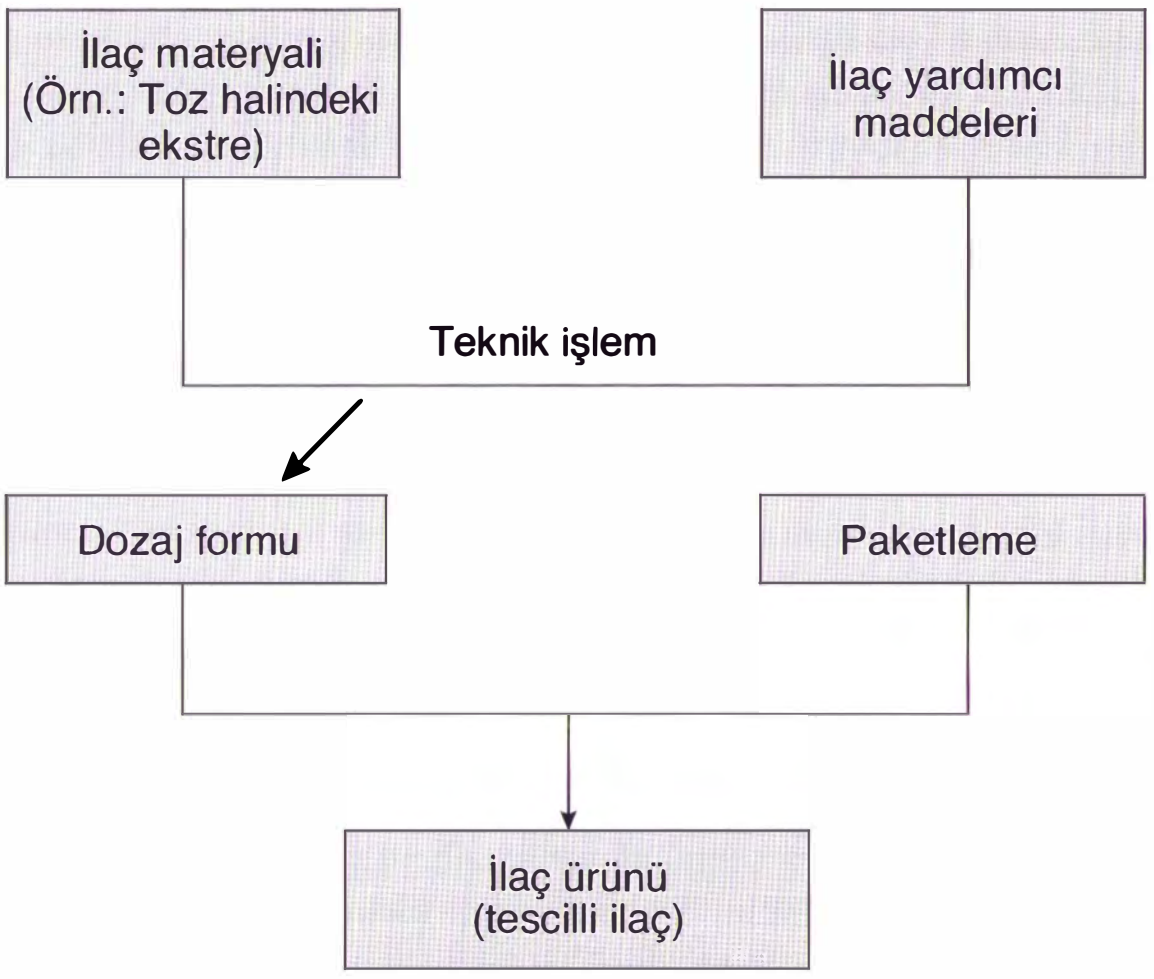
1.4.2.5 Pastiller

Pastiller tabletler gibi görünür (yuvarlak, dikdörtgen şekilli, vb.) ama tabletlerden farklı olarak preslenmezler, farklı bileşime sahip olan yumuşak kütlelerden kesilir ya da kalıplanır. Pastiller aktif içeriği ağız içinde emilirken ya da çiğnenirken yavaşça salınacak şekilde tasarlanmıştır. Baz olarak sakkaroz (genellikle %90 üzeri), kitre zamkı (yaklaşık %7), jelatin, arap zamkı ve sudan oluşur (örn. Echinacea® Capsettes gibi).

1.4.3 Paketleme

Ambalaj her ilaç için gerekli bir unsurdur. Paketleme, herhangi bir farmasötik preparatı müşterinin kullanabileceği nihai ürün haline getirir. İçeriği dış ortamdan korur. Etikette; içerik bilgisi, son kullanım tarihi, ürünün geri çağrılabilmesi ya da toplanabilmesi için parti numarası gibi bilgiler yer almaktadır. Pakette içerik, işleyiş, kullanım, endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve yan etkilere ilişkin detaylı bilgiler bulunur (Şekil 1.4).

Bitkisel ürünlerin çoğunun onaylı ilaçlar olarak değil, gıda takviyesi olarak satıldığı ABD'de etiketlerde ya da paket bilgilerinde (teknik olarak etiketin bir parçası) terapötik iddialarda bulunulamaz. İfadenin doğru ve yanıltıcı olmadığı, makul miktarda bilimsel kanıtla desteklendiği ve üreticinin Gıda ve İlaç İdaresini (FDA) bilgilendirdiği sürece, ürünün vücudun yapısı veya işlevi üzerindeki etkisi hakkında bir açıklama yapılabilir.



Şekil 1.4 ▲ İlaç ham maddesi, dozaj formu ve nihai ilaç ürünü arasındaki ilişki.

Bu durumda ise üretici FDA'ya 30 gün içerisinde ilgili iddia ile ürünü piyasaya sürdüğü konusunda bilgilendirir. Eğer bu tür bir iddiada bulunulmuşsa bu iddianın FDA tarafından onaylanmadığı ve ürünün tanı, tedavi, iyileştirme ya da herhangi bir hastalığı engelleme amacı taşımadığını ifade eden beyan da eklenmelidir.

1.4.4. İlaç Onayı

Diğer ülkelerde de olduğu üzere, Almanya'da ilaçlar ilgili federal kurum tarafından onaylanmadığı sürece piyasaya çıkarılamaz. Bu husus kimyasal olarak tanımlanmış sentetik konvansiyonel ilaçlar gibi bitkisel ilaçlar için de geçerlidir. Bir ürünün onay almadan önce farmasötik kalite, etkinlik ve güvenlik konusunda yasal olarak belirlenmiş standartları karşıladığının kanıtlanması gerekmektedir. Bunu yapmanın en iyi yolu ise farmakolojik, toksikolojik ve klinik testlerin yapılmasıdır.

Bazı Avrupa ülkelerinde, klinik deneyimlere ilişkin raporlar da dâhil olmak üzere literatürde yayımlanmış veriler bu amaçla kullanılabilmektedir. Bu kural Almanya'da 1976 tarihli Alman İlaç Yasasının yürürlüğe girdiği 1978'den beri geçerlidir. Amaçlarından birisi Alman İlaç yasasını, Avrupa yasaları ile uyumlu bir hale getirmektir. Alman onay kurumu Avrupa Komisyonu tarafından konan 12 yıllık geçiş süresi kuralını karşılayamamıştır ve sonuç olarak da resmi olarak test edilmiş ürünlerle birlikte piyasada "de facto" onay alan geleneksel ürünler bulunmaktadır. Avrupa Komisyonu tarafından gerçekleştirilen müdahale sonrasında daha eski ürünler ya yeni onay alacak ya da yakın gelecekte piyasadan çekileceklerdir.

1976 tarihli Alman İlaç Yasası'nın orjinal versiyonunda bilinen ilaç ham maddelerinin (pratikte tüm bitkisel ilaçların) üreticilerinin sadece ürünlerinin farmasötik kalitesini kanıtlamaları gerekiyordu. Yayımlanan monografiara atıf yaparak etkinlik ve güvenliklerini gösterebiliyorlardı. Bu monografları erişilir kılmak için Alman Sağlık Dairesi (günümüzde Federal İlaç ve Medikal Cihaz Enstitüsü olarak adlandırılmaktadır) birinci görevi ilgili literatürü incelemek olan uzman komisyonlar oluşturmuştur. Alman Komisyon E, bitkisel ilaçlarla ilgili kısımda görevlendirilmiştir. 1983'ten 1994 yılına kadar bu komisyon toplam 380 monograf incelemiş, bunlardan 254 tanesi pozitif terapötik öneri alırken 126 tanesi ise negatif terapötik öneri almıştır (Gaedcke ve Steinhoff, 2000). Negatif öneriler belirli bir bitkinin ya aşırı toksik olması ya da reçeteye bağlı olmayan bir ilaç olarak satılması ve/veya pozitif öneriyi destekleyecek yeterli veri bulunmaması nedenine dayanmıştır (Blumenthal ve ark., 1998).

Alman Komisyon E monografları temelde tek bitki içeren ve bunlardan yapılan preparatları tanımlamıştır. Alman İlaç Yasası tarafından belirtildiği üzere, bir bitkisel ilacın aktif içeriği tek bitkiden elde edilen bir preparattır (örn. tam ekstre). Eğer ürün ilave bir bitki içeriği barındırmıyorsa tek bitkili ürün olarak sınıflandırılır. Akılcı fitoterapide bu tür bir ürün tercih edilir. Ancak, birkaç aktif bitkisel içeriği barındıran bir dizi sabit kombinasyon da halen Almanya'da satıştadır. Alman İlaç Yasası bu farmakolojik olarak aktif içeriklerin her birisinin ürünün etkinliğine yapmış olduğu katkıyı kanıtlanması gerektiğini ifade etmiştir.

Sonuç olarak, Alman Komisyon E'nin görevlerinden birisi de bu bitkisel ürün kategorisi için etkili kombinasyon kalıplarını belirlemektir[1].

Alman Komisyon E 1994 yılında toplanmayı ve monografları incelemeyi bırakmıştır. O güne kadar toplanan, *Bunseanzeiger*'da yayımlanan monograflar ise daha sonra İngilizce dilinde yayımlanmıştır (Blumenthal ve ark.,1998). Alman Komisyon E 1994 yılından beri bu monografları güncellemiyor, ancak bu monograflar yine de başvuru yapacak firmaların kendi ürünlerinin güncel durumunu orjinal araştırmalar, literatüre yeni katkılar ve uzman değerlendirmeleri ile belgelendirmek zorunda olduklarında Alman ve Avrupa onay programlarında destekleyici veri olarak kullanmaktadırlar.

Yaklaşık %45'lik payı ile Avrupa bitkisel ilaç piyasasına yön veren Almanya'da 1994 yılında onay sürecinde ciddi bir değişiklik yapıldı. Değişiklik yürürlüğe girdikten sonra tescilli bitkisel ürünler ya etkinlik ve güvenlik üzerine orjinal çalışmalara (rasyonel bitkisel ilaçlar, örnekler için Bkz. Tablo 1.2) ya da terapötik kullanımlarıyla ilgili uzun süreli deneyimlere (geleneksel bitkisel ilaçlar) atıf yapılarak onay almaya başladı. İkinci durumda ise üreticiler ürünleri, belirlenmiş bitkisel preparatlar listesinde oldukları sürece kendi etkinlik ve güvenlik kanıtlarını sunmaktan muaftır. Bu muafiyet, üreticilerin kendi ürünlerinin farmasötik kalitesini garanti etme yükümlülüklerini etkilemez. "Geleneksel" onaylı ürünlerin oldukları şekilde (örneğin "hafif etkili", "sağlık için daha iyi", "daha dinç olmak için" gibi kelimelerle) özel olarak tanımlanması gerekmektedir. Bu ürünlerin çoğu küçük sağlık sorunları için kullanılmakta ve pek çoğu hastaların kendileri tarafından seçilmektedir. Genel olarak maliyetleri sağlık sigortalarınca karşılanmamaktadır. Hasta danışmanlığına dair genel sorunların ötesinde, geleneksel bitkisel ilaçların reçete edilmesi hekimler için daha az öneme sahiptir ve bu nedenle de ilerleyen bölümlerde daha az kapsamlı şekilde ele alınacaktır.

Avrupa Birliğinde (AB) 1998'den beri bulunan ortak İlaç Yasası sadece bitkisel ilaçların Almanya'da konumlarını korumalarını sağlamamakta, aynı zamanda AB'deki diğer ülkelerde de bir statüleri olmasını sağlamaktadır. Bu yasa Almanya'da bulunan "rasyonel" ve "geleneksel" ilaçlar arasındaki ayrımın diğer AB üyesi ülkelerince de benimsenmesini sağlamaktadır (Keller, 1996; Gaedcke ve Steinhoff, 2000; AB Komisyonu, 2002). Bir Avrupa standardı oluşturmanın temel bir ön koşulu da bitkisel ilaçlara dair monografların devam etmesi ve güncellenmesidir. Bu da Avrupa'daki tüm ulusal fitoterapi topluluklarının bir koalisyonu olan Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi (ESCOP) tarafından gerçekleştirilmiştir (ESCOP, 2003).

---

1 Tarihsel açıdan bakıldığında bitkisel ilaçlarda birden fazla bitki bulunduran formülasyonlara duyulan tutkunun farklı nedenleri bulunmaktadır. Antik döneme dayanan bir faktör "sayıların sihri" ilkesidir. Galen (MS 131-201) tedavinin şekli ve dozun önemli olmasının yanı sıra istenen iyileştirici etkiyi elde edebilmek için doğru sayıda ilacın reçetelenmesinin de önemli olduğunu öğretmiştir (Häas,1956). Daha sonraki tarihsel görüş ise "theriaca (teryaka-macun)" ilkesidir ki bu ilke her vakada hangi içeriğin ne işe yaradığını bilmediğimizde reçeteye olabildiğince çok ilaç eklememiz gerektiğini, bu sayede potansiyel etkili içeriğin kaçırılmayacağını ifade etmektedir. Bir teryaka 50 ila 100 farklı maddenin karışımından oluşur; Valerius Cordus tarafından hazırlanan bir teryaka 65 adet içeriğe sahipti (1511-1544). 12 içerikli bir teryaka hâlen 1882 ve 1926 tarihli Alman Farmakopesi'nde listelenmektedir (%1 afyon içerir). Teryakaya benzer ürünler günümüzde de farklı marka isimleri altında satılmaktadır ("İsveç Bitkileri" gibi).

Tablo 1.2

Farmakolojik testlere tabi tutulmuş ve etkinlikleri kontrollü çalışmalarla tespit edilip hekim deneyimleri ile de başarılı şekilde belgelendirilen bitkisel ilaçlara örnekler.

Bitki	Tahmin Edilen Aktif Bileşik(ler)	Etki	Endikasyon
Ginkgo yaprağı ekstresi (50:1)	Bilobalit, ginkgolidler, flavonoitler	Anti-iskemik, antioksidan, PAF antagonisti, hemorajik	Organik beyin rahatsızlığı ve periferik arter oklüziv hastalığı nedeniyle kognitif yetersizliklerin semptomatik tedavisi
Sarı kantaron	Tahminen hiperisin ve hiperforin ile flavonoitler	Antidepresan	Hafif ila orta düzey depresif durumlar (ICD-10:F32.0 ve F32.1)
Papatya çiçekleri	Tahminen kamazulen, bisabolol, lipofilik flavonoitler	Antienflamatuvar, antispazmodik, karminatif	Cilt, solunum yolları ve sindirim sistemindeki enflamatuvar rahatsızlıklar
Kava köksapı	Metistisin ve kimyasal olarak ilişkili pironlar	Lokal anestezik, antikonvülzan, santral etkili kas gevşetici	Anksiyete, gerginlik ve huzursuzluk durumları
Sarımsak dişleri	Tahminen alliin, allisin, S-asetilsistein	Lipit düzeylerini düşürür, platelet agregasyonunu engeller, fibrinolitik, antibakteriyel, antihipertansif	Aterosklerozun engellenmesi
Meryem ana dikeni meyveleri (%70-80 silimarin içeren konsantre ekstre)	Silimarin, özellikle silibinin	Antihepatotoksik, hücresel düzeyde ribozom oluşumunu ve protein sentezini arttırır	Dispeptik şikâyetler, toksik karaciğer hastalıkları
At kestanesi ekstresi	Essin (triterpen saponinler)	Antieksüdatif, antiödem	Kronik venöz yetmezlikten kaynaklı şikayetler
Cüce palmiye meyveleri	Fitosteroller	5α-Redüktaz inhibisyonu, antienflamatuvar	Benign prostat hiperplazisi
Sinameki yaprakları	Sennozitler, özellikle sennozit B	Bağırsak hareketliliğini arttırır, antiabsorptif, sekresyonu arttırır	Kabızlık veya tanısal prosedürler öncesinde bağırsakların temizlenmesi
Alıç yaprağı ve çiçeği ekstresi	Tahminen flavonoit glikozitleri ve proantosiyanidinler	Pozitif inotropik, pozitif kronotropik, hipotoksik toleransı arttırır, postşarjı azaltır	Hafif kalp yetmezliği (NYHA evre II)

Bu profesyonel toplulukların bir diğer temel işlevi de bitkisel ilaçlar üzerine önemli bilimsel çalışmalar için yasal telif hakkı korumasının güvence altına alınmasını sağlamaktır.

1.5 Fitoterapi

1.5.1 Bitkisel İlaçların Uygulanması

Birkaç istisna ile birlikte (örneğin Bkz. Bölüm 5.7.1.6), bitkisel ilaçlar acil durumlarda ya da akut bakım durumlarında kullanım için uygun değildir. Hastane ortamında küçük bir role sahiptir. Bitkisel ilaçlar genellikle aile hekimleri tarafından muayenehane ortamında ve belirli uzmanlarca (örneğin *Serenoa* vb. reçete eden ürologlar, siyah kohoş reçete eden jinekologlar ya da kantaron reçete eden bir psikiyatrist gibi) reçete edilir ya da hastalar kendi durumlarına göre kendileri seçerler. Bitkisel ilaçlarla tedavi gören hastaların büyük bir yüzdesi genellikle kesin bir tanıya meydan okuyan ya da sadece dışlanma ile teşhis edilebilen nispeten hafif veya belirsiz rahatsızlıklara sahiptir. Bu rahatsızlıklardan bazıları genellikle ağrıyla ilişkili somatoform rahatsızlıklar, sinirlilik, uyku bozuklukları, hafif ila orta derece depresif durumlar ve bir takım kronik rahatsızlıklar ve şikâyetlerdir.

Bu kitap, organ sistemlerinde etkili olan bitkisel ilaçların en sık kullanımları hakkında bilgiler vermektedir. Endikasyonlara dayanan bu hiyerarşik düzenleme kabaca reçete yazma pratiğini de karşılamaktadır. Almanya'da 2002 yılında en sık reçetelendirilen 100 bitkisel ilaç (Bkz. Ek) spesifik endikasyon grupları için kullanım sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir:

- Solunum yolu hastalıkları (25 ürün)
- Merkezi sinir sistemi hastalıkları (25 ürün)
- Mide, bağırsak, karaciğer ve safra hastalıkları (11 ürün)
- Üriner sistem (11 ürün)
- Kardiyovasküler sistem (8 ürün)
- Dermatolojik tedaviler ve haricen uygulanan antienflamatuvar ürünler (7 ürün)
- Spesifik olmayan immün stimülanlar (4 ürün)
- Jinekolojik ilaçlar (4 ürün)
- Romatizmal rahatsızlıklar ve enflamatuvar durumların tedavisinde dâhilen kullanılan ilaçlar (5 ürün)

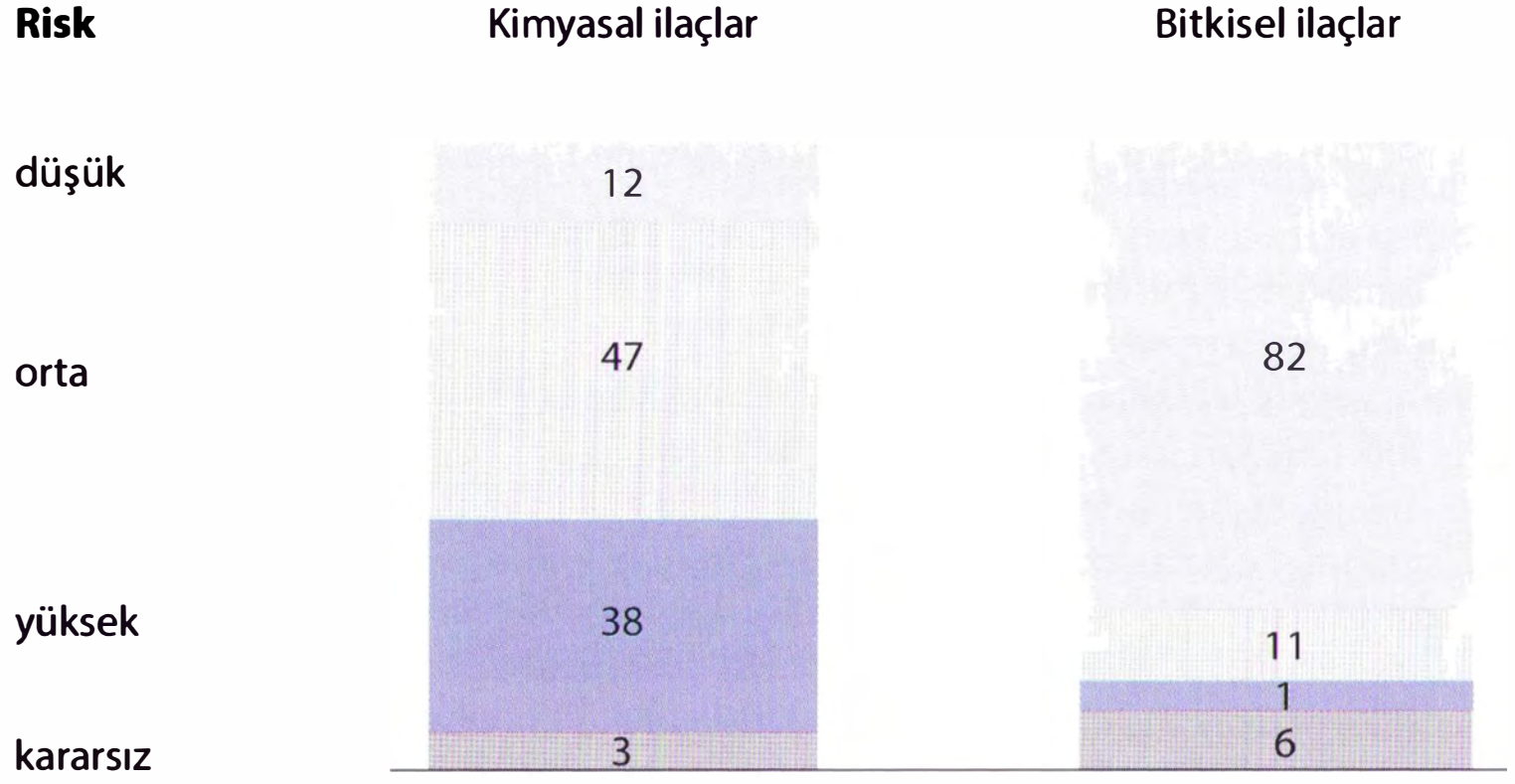
1.5.2 Hasta Beklentileri

Ünlü bir Alman demografik araştırma enstitüsü Alman toplumunun doğal tedavilere yönelik tutumunu incelemek için düzenli olarak kamuoyu anketi düzenlemektedir (IFD Survey 7016, 2002). 2002 yılında enstitü yaşları 16 ile 90 arasında değişen 2172 kişi üzerinde bir anket gerçekleştirmiştir. Ankete yanıt verenlerin %35'i doğal tedavilerin reçete edilmesinin "çok önemli" olduğunu ifade etmiştir: %41'lik kesim "önemli", %13'lük kesim ise "çok önemli değil" şeklinde yanıt vermiştir. Bu anket Alman toplumunda bitkisel ilaçların yüksek oranda kabul gördüğünü göstermektedir. Bu ürünlerin etkili olup olmadığı sorulduğunda %4'lük kesim "hayır" yanıtı verirken %38'lik kesim "fikrim yok" yanıtını vermiş ve %54'lük kesim ise bitkisel ilaçların etkili olduğuna inandıklarını belirtmiştir. Bununla

birlikte, yanıtlayanların çoğu doğal ilaçların sentetik ilaçlardan farklı şekilde çalıştığına inandıklarını ifade etmişlerdir.

Ürün güvenliğine ilişkin fikirler daha da açıktı: ankete katılanların %82'si doğal ilaçlarla tedavi riskini "düşük" olarak ifade ederken %84'lük bir kesim ise sentetik ilaçların riskini "orta ve yüksek" şeklinde belirtmiştir (Şekil 1.5). Bu fikrin doğal ilaç taraftarları ve muhalifleri tarafından eşit şekilde benimsendiği tespit edilmiştir.

Bu nedenle, birçok hastanın, özellikle yaşlıların bitkisel ilaçlara olan talebi, kısmen doğal ürünlerin kimyasal ürünlerden daha güvenli olduğu duygusal algısına dayanmaktadır. Belli başlı etkili bitkisel bileşikler için son derece somut kanıtların ötesinde, kendi hekimlerine danışmaları bile hastaları bu benimsenmiş nosyondan muhtemelen uzaklaştıramayacaktır. Bitkisel kaynaklı etkili bileşikleri içeren güçlü ilaçlar [örneğin yüksük otu (*Digitalis* spp.) gibi kardiyoaktif glikozit içeren bitki bölümleri, güzel avrat otundan (*Atropa belladonna*) elde edilen tropan alkaloitleri ya da acı çiğdemden (*Colchicum autumnale*) elde edilen kolşisin kullanılarak elde edilen preparatlar gibi] bu güvenlik kriterini karşılamamaktadır ve bu ürünleri refere ederken "bitkisel" ya da "botanik" terimlerini kullanmamak en iyisidir. Bu endikasyonlar için digitalis glikozitleri, atropin, kolşisin vb. gibi saf "kimyasal" bileşiklerin reçete edilmesi daha iyi olacaktır (Bkz. Tablo 1.1).



Şekil 1.5 ▲ Sentetik ilaçlar ve bitkisel ilaçların risklerine ilişkin 2172 Alman vatandaşı üzerinde gerçekleştirilen temsili anketin sonuçları. İkinci seçeneğin daha geniş bir terapötik aralığa ve daha güvenli olduğuna inanılmaktadır (IFD Anketi 7016,2002).

Ayrıca, bir tedaviye duyulan güven de seçili terapötik uygulamalarda başarılı sonuçlar için en iyi zemini oluşturur (Bkz. Böl.1.5.3). Dolayısıyla da bu tür hastalara artılar ve eksilere ilişkin bir akademik ders vermek pek de iyi bir tıbbi uygulama olmayacaktır. Tedavi kararı bir kere verildiğinde hastanın güvenini ve kendini iyileştirme gücünü seçilen ilaçlara dair onlara pozitif anlamda bilgi vererek (elbette ilgili riskleri de içerecek şekilde) desteklemek daha iyidir. Sentetik bir ilaca dair gerekli temel bilgiler aslen hastaların çoğunun pek ilgilenmediği kimyasal yapılardır. Ancak, bitkisel ilaçlara dair hastalara tıbbi bitkinin

bir fotoğrafı gösterilebilir ve hikâyesi anlatılabilir ve tedavi görüşmesi için mükemmel bir içerik sunulur.

Bitkilerden elde edilen ilaçları öneren hekimler bu ilaçların elde edildiği bitkileri de bilmelidirler. Botanik özellikleri, tıbbi olarak kullanılan bitki kısımları ve geleneksel tedavideki kullanımlarına dair bilgiye sahip olmalıdırlar.

1.5.3 İlaç Tedavisi ve "Doktorun Sözü"

Hekimlerin hastalığa müdahale ederken erişebildikleri araçlar hisleri, konuşma, elle muayene, amaca yönelik cihazlar, ilaçlar ve diğer yardımcılardır. Farklı tedavi yöntemlerin seçimine yapılan vurgu son yüzyılda pek çok sefer değişmiştir. Tıpta ilk on yılda ön plana çıkan, özellikle de ilaçların kullanımında yaşanan çığır açıcı ilerlemelerdir. Bu süreç tıbbi icatlara karşı bir yatkınlığın fitilini ateşlemiş, "doktorun sözüne" verilen önem azalmıştır. İlaç tedavisinin riskleri de artmış, pek çok hasta prospektüsleri okuyarak ya da birinci elden bunları deneyimleyerek bu riskleri öğrenmek zorunda kalmışlardır. Hekim hizmetlerinde kimyaya ve teknolojiye verilen bu önem pek çok hasta için kabul edilemez bir hal almıştır. Bu da milyonlarca hastanın ortodoks tıptan uzaklaştığı ve tıbbın alternatif alanlarına yöneldiği bir karşıt hareketi ortaya çıkarmıştır. Uygulamalarında doğal tedavi hizmeti sunan doktorlar bu geçişi kabullenmiş ve ortodoks tıbbının üstünlüğünün sürdürülmesi için önemli yardımlarda bulunmuşlardır.

Hekimle görüşme sonrasında ilk hedef hastanın rahatsızlığını, fiziksel şikayetlerini ya da spesifik semptomları dindirecek bir tedavi sunmaktır (Mader ve Weissgerber, 2003). Kesin konulamayan tanıya karşın başarılı olmak için tedavi kesinlikle hastanın temel tutumu (sentetik ilaçlara dair isteksizlik gibi) (Bkz. Böl. 1.5.2) ve mevcut tüm tedavi seçeneklerinin potansiyel yararları ve riskleri hesaba katılarak uygulanması gerekir. Aile hekimleri tarafından reçete edilen ilaçlar bu konuda üst sıralarda yer almaya devam etmektedir. Almanya'da tüm reçetelerin ortalama üçte ikisini pratisyen hekimler ve dâhiliyeciler özel muayenehanelerinde yazmaktadırlar, bu hekimlerin çoğu da 60 yaş ve üzeri hastalara bakmaktadır. Ancak, yaşlı hastaların çoğu için tıbbi tedaviler, hızlı bir başlangıçla güçlü ve hızlı etkiler yaratan ilaçların kullanımını gerektirmez.

Günümüzde ilaçların tedavideki faydaları genellikle klinikte yapılan çift-kör çalışmaların yapay ortamında elde edilen sonuç ölçümleri ile değerlendirilir. Resmi ilaç onay sürecinde ve terapötik kılavuzları yayımlamak için gerçekleştirilen terapötik çalışmalarda farmakolojik tedavinin etkinliğinin gerçek ilaç ve plasebo arasındaki farka eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Ancak, sarı kantaron üzerinde terapötik çalışmalar (Schulz, 2000, 2002 a, 2003 a; HDT Study Group, 2002; Timothy ve ark., 2002) artarken sentetik antidepresanların gerçek ve belirgin farmakodinamik etkilerinin sarı kantaron ile karşılaştırılması, bu standardın tüm ilaç sınıflarında uygulandığında ne kadar yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen temsili rakamların farklılaşmış analizleri antidepresan tedavinin psikodinamik bileşeninin ("fitoterapi uzmanı", plasebo etkisi olarak ölçümleyebilir) farmakodinamik bileşene kıyasla genel etkinin üçte ikisi ila üçte birinden sorumlu olduğunu göstermiştir.

Bu oran sentetik ve bitkisel antidepresanlar için de eşit derecede doğrudur (Mulrow ve ark.,1999; Schulz, 2002a; Timothy ve ark., 2002). Bunun anlamı da ilaç toleransı ve kabulündeki sorunların yanı sıra, hekimin sunduğu hizmetin de hastanın sağlık durumu üzerinde tedavi edici ajanın farmakodinamik etkisinden daha büyük bir etki yaratabileceğidir.

Bu keşif kesinlikle depresyon tedavisi ile sınırlı değildir. Genel tıpta da pek çok önemli endikasyon için aynı süreç geçerlidir. Bu husus da kontrollü klinik çalışmalarda farmakolojik tedavilerin genel etkinliğine plasebo katkısının kantitatif analizlerle kanıtlanmıştır. Şekil 1.6'da da görüleceği üzere, etkili bileşiklerin farmakodinamik özellikleri, genel olarak endikasyon için genel terapötik etkinin yaklaşık %20 ila 40'ından sorumludur (Kirsch ve Sapirstein, 1998; Montgomery, 1999a,b; Nickel, 1998; Schulz, 2000; Weihrauch ve Gauler,1999). Ayrıca, dikkate değer bir diğer husus ise Şekil 1.6'da listelenen endikasyonların Almanya'da bitkisel ilaçların reçete edilmesi için yaygın endikasyonların çoğu ile büyük oranda örtüştüğüdür. Bu konu, birçok hekimin özel muayenehanedeki terapötik izlenimleri ile de uyumludur. Bitkisel ilaçların bu endikasyonlar için bazı avantajları bulunmaktadır; örneğin özellikle iyi tolerans ve yüksek düzeyde hasta kabulü.

Bu durumda da, hastanın kendi iyileştirme gücünü etkileyebilen hekimin duyarlı yönlendirmesi ve inancının yarattığı cevabın ya tamamen reddedildiği ya da plasebo etkisi olarak dışlandığı terapötik çalışmaların klinik ilişkisi ve ekonomisine dair sorular ortaya çıkmaktadır (Bkz. Böl.1.5.4). Bu tür bir yaklaşım da; depresyon, uyku bozuklukları ve demans gibi psikolojiyle ilişkili rahatsızlıkların pratik olarak yönetiminden farklı teoriğe dayanan standartlar yaratır (Schulz, 2002 b).

Sadece farmakodinamik olarak kanıtlanmış etkilerin kanıta dayalı tıpta (KDT) geçerli bir yeri olduğuna ilişkin görüş (özellikle de teorik tıpta) belirli uygulamalar için modifiye edilmelidir. Bu uygulama ortodoks tıbba yönelik kabulün artmasına da yardımcı olabilir. Hekimin farmakoterapideki interaktif rolüne daha fazla önem verilmesi KDT felsefesi ile de çelişmemektedir. Aslında buradaki fikir, araştırmaların sonuçlarının tıbbi uygulamada elde edilen deneyimlerle desteklemektir. Tedavinin değeri yanıtın sadece istatistiksel parametrelere göre nasıl ortaya çıktığıyla değil, sadece hasta yararı için ölçülmelidir. Hastaların, Şekil 1.6'da listelenenler gibi hastalıklarının farmakolojik olarak tedavi edilebilip edilemeyeceği sorusuna kendilerinin verdikleri yanıtlar önemlidir. Bu tür endikasyonlar için "geleneksel/halk ilaçlarının" kullanımı yasal olarak engellenemez. Aksine, deneyimlerimizle biliyoruz ki bu tedaviler giderek daha yaygınlaşmakta ve ortodoks tıbbının kendisini kısmen dışladığı yerlerde ortaya çıkmaktadır (Eisenberg ve ark.,1998; Ernst ve ark., 2001; Rees, 2001). Bu endikasyonlar için hemen hemen tüm «doğrulanmış» etkinlik bulgularının kontrollü ilaç çalışmalarından geldiğine dikkat edilmelidir (Katılımcılar ve hekimler test koşullarını saklayamadıklarından dolayı farmakolojik olmayan tedavi metotlarına yönelik kontrollü çalışmalar – örneğin masaj terapisi ya da diğer ilgili yöntemler – sıklıkla başarısız olur.)

Diğer "tamamlayıcı" tıbbi tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında bitkisel ilaçlar özel bir ilgiyi hak etmektedir. Çünkü akılcı fitoterapi, doğası gereği bilimsel düşünce ile uyumludur.

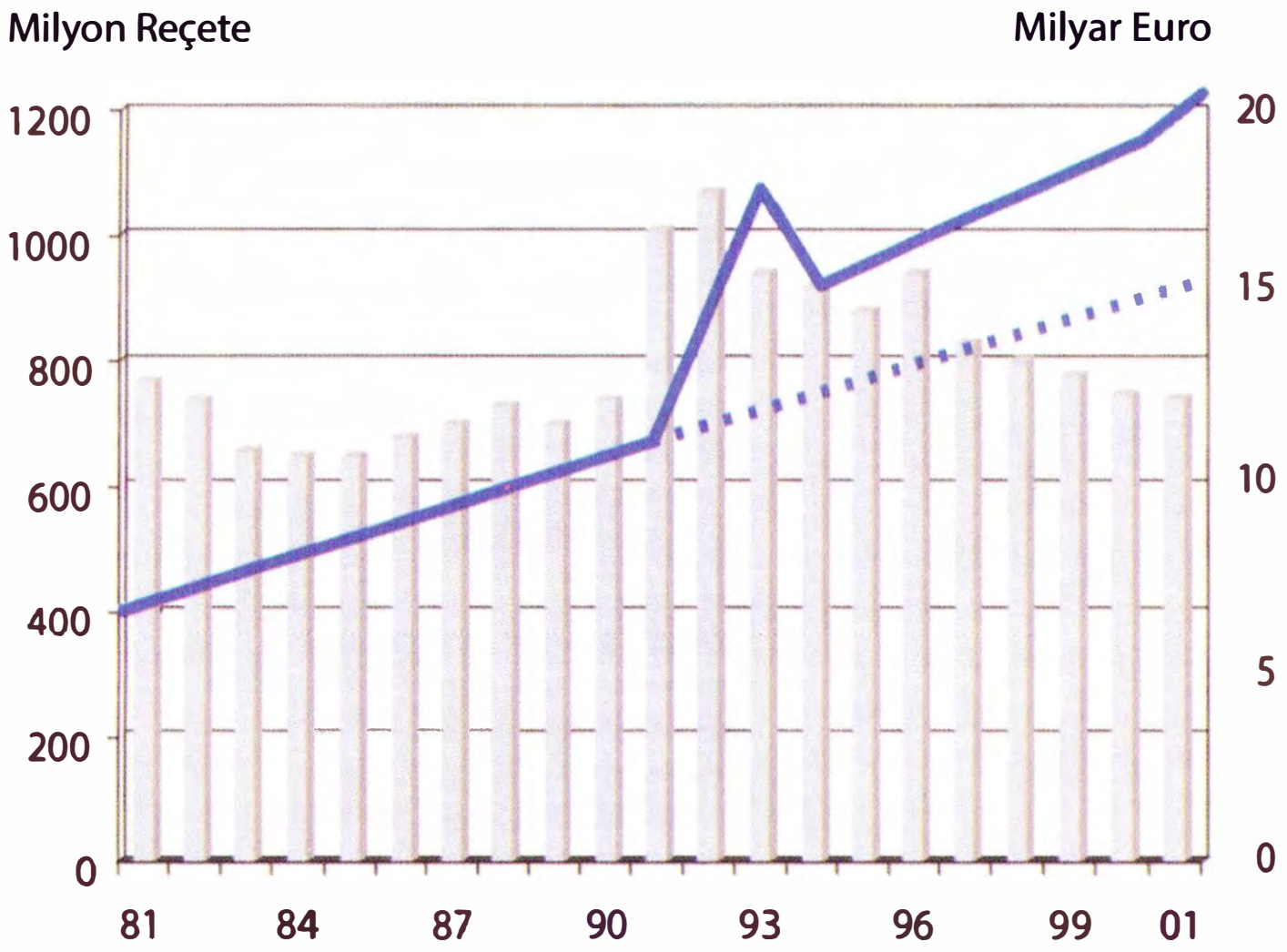
Endikasyon	Vakalarda terapötik yanıt yüzdesi
Yaygın ağrı[1)]	0-86
Uykusuzluk[1)]	49-81
Romatizmal şikayetler[1)]	45-80
Gastrik semptomlar[1)]	19-80
Variköz damarlardan kaynaklanan şikayetler[1)]	62-79
Depresyon[1)2)]	21-75
İrritabl bağırsak sendromu[3)]	40-70
Baş ağrıları[1)]	30-70
BPH semptomları (IPSS)[4)]	40-65
Anksiyete durumları[1)]	20-63
İnfluenza sendromu[1)]	35-61
Kardiyak ağrılar[1)]	20-60
Dismenore (Ağrılı adet)[1)]	11-60

1) Gauler ve Weihrauch, 1997
2) Kirsch ve Sapirstein, 1998
3) Maxwell ve ark.,1 997
4) Metzker ve ark., 1996; Nickel ve ark., 1996 ve 1998

Şekil 1.6 ▲ Aile hekimleri tarafından tedavi edilen hafif ve orta şiddetteki rahatsızlıklarda psikodinamik (plasebo) etkilere ilişkin iyileşme oranları (Kaynak: Schulz [2000]).

1.5.4 Maliyetler ve Faydalar

Almanya'da zorunlu sağlık sigortasının karşıladığı reçete sayısı 1992'den 2001'e kadar %30 düşmüştür. Aynı süre içerisinde reçete başına maliyet ise %78 artmıştır. Reçete sayısındaki keskin düşüş temelde bitkisel ilaçları etkilemiştir (ekteki Tablo A1'e bakınız). Başlangıçta, bu kapsamlı önlemin parasal tasarruf sağlayacağı umulmuştur, ancak umulan olmamıştır. Aksine, 1993'ten 2001'e kadar toplam ilaç maliyetleri 1981 ile 1990 arasındaki eş süreye kıyasla daha keskin bir şekilde artmıştır (Şek. 1.7). Alman İlaç Reçete Raporu'nun (*The German Drug Prescription Report*) yazarları (Schwabe ve Paffrath, 2000, 2001), yıllar içinde reçete sayısındaki bu büyük kısıtlamayı "ilaçla tedavinin kapsamlı modernizasyonu" olarak adlandırarak savunmuşlardır.

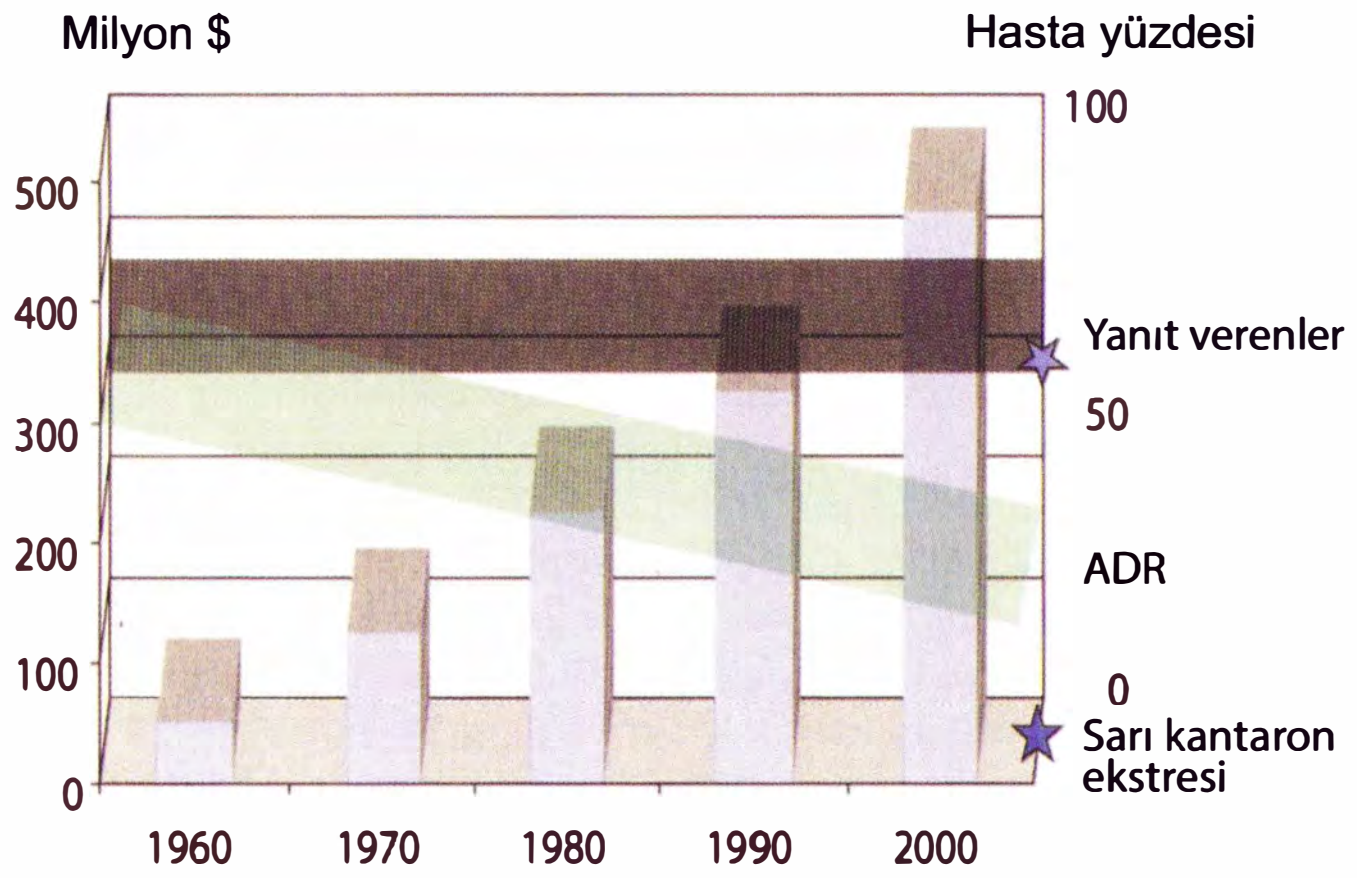


Şekil 1.7 ▲ 1981'den 2001'e kadar ulusal sağlık sigortasının karşıladığı ilaçlar, satış rakamları lacivert çizgi ile gösterilirken reçete sayıları sütunlarda yer almaktadır. Eski Doğu Almanya verileri 1991 itibariyle eklenmiştir (Kaynak: Schwabe ve Paffrath, 2000-2002).

Reçete sayısındaki düşüş (1999 ve 2000 yıllarının raporlarına göre), yenilikçi ilaç sınıflarındaki keskin satış artışları için gereken finansal kaynakların serbest kalmasını sağlamış, 1999 ve 2000 yıllarında selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRi) için %30'luk bir pazarlama kazancı elde edilmiştir.

Bir yıl sonra ise (Schwabe ve Paffrath, 2002), SSRi'ler yeniden değerlendirilmiştir. 2002 yılı *İlaç Reçete Raporu*'nda Bölüm 1'de daha önceden "İlaçla Tedavinin Modernizasyonu" olan başlık "Maliyet Artışının Farmakoterapötik Analizi" olarak değiştirilmiştir. SSRi'ler artık "Yenilikçi İlaçlar" başlığında değil "Analog Ürünler" başlığı altında incelenmektedir. Lohse ve arkadaşlarının eserinde Bölüm 43'te, önümüzdeki yıllarda yeni antidepresan ilaçlarla değil, "rasyonel güçlendirme stratejileri" gibi önlemlerle depresyon tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedileceği ifade edilmektedir. Yazarlar bu yeni terimin anlamının detaylarına girmemişlerdir. Bununla birlikte, diğer basın raporları (Heim, 2002), bu kavramın antidepresan ilaçların etkinliği ile ilgili onlarca yıl süren yanlış yorumların düzeltilmesini içerdiğini açıkça ortaya koymaktadır (Bkz. bu kitapta Böl.1.5.3, paragraf 3 ve Böl. 2.2.9).

Emin olmak adına antidepresan farmakoterapisi alanındaki düzenlemelerde hekimlerin hizmetlerinin yeniden değerlendirilmesi trendi umut verici bir gelişmedir. Ancak, geleceğe baktığımızda, geçmişte bu farmakolojik çıkmaz sokaklarla ilişkili maliyetleri göz ardı etmemeliyiz, çünkü hekimlerin tıbbi tedaviler için ilaç reçete etme özgürlüğü kısmen ekonomik bir olgudur. Yeni tedaviler için araştırma fonlarının hangi yönde harcanması gerektiği ve bu fonlardan tasarrufun nerelerde yararlı olacağını (ya da olduğu) belirlemek icin her tür caba harcanmalıdır.



Şekil 1.8 ▲ 1960'tan bu yana Dünya çapında 30'dan fazla yeni antidepresan kullanılmaya başlanmıştır. Bu dönemde, ilaç başına geliştirme maliyetleri (sütunlar) 10 kat artmıştır. Etkinlik oranı (yanıt verenler: sentetik ilaçlar için çubuk, üstteki yıldız sarı kantaron için) hastaların %40 ila %70'inde değişmeden kalmıştır. Advers reaksiyonların oranı (sentetik ilaçlar için eğimli çubuk, alttaki yıldız sarı kantaron içindir) ise sentetik ilaçlar için hastaların %50'sinden %20'sine düşmüştür. Sarı kantaron için ise bu oran yaklaşık %2'dir!

Şekil 1.8'de 1950'lerden günümüze antidepresanların gelişimi izlenebilir. İlaç etkinliğinin, özellikle de Hamilton ölçeği ile yanıt oranı şeklinde ölçülen etkinliğin bu süre boyunca neredeyse sabit kaldığı ve hastaların yaklaşık %40 ila %70'inin kullanılan üründen bağımsız olarak olumlu bir tepki gösterdiği konusunda bir fikir birliği vardır. İlaçların olumsuz etkilerinin insidansı son 40 yıl içinde %50'lerden (trisiklik antidepresanlar) günümüzde yaklaşık %20'lere (SSRi) düşmüştür. Sarı kantaron preparatı açısından bakıldığında bu rakam yıllar içerisinde sabit %1-3'lük bir düzeyde kalmıştır (Schulz, 2001, 2002 a).

Sentetik antidepresanlar için nispeten uygun bir genel tolerans kazanımı elde etmek için piyasaya 30'un üzerinde yeni ilaç çıkması gerekmektedir. Dünya genelinde hastaların bu ilaçların her birine harcanması gereken geliştirme maliyeti bile tek başına 1960'ların başlarında tahminen yaklaşık 50 milyon USD'den günümüzde 500 milyon USD'ye yükselmiştir. Sarı kantaron ekstresine ilişkin yukarıdaki şekiller karşılaştırıldığında sarı kantaronun sentetik antidepresanlarla neredeyse aynı etkinliğe sahip olduğunu (Bkz. Böl. 2.2.7.3), genel toleransı sentetiklerin 2030 yılında ancak yakalayabileceği ancak geliştirme maliyetlerinin sentetik ilaçların 1960'taki geliştirme maliyetine eşit olduğu görülebilir. Bu maliyet farkı, 40 sent (sarı kantaron ve amitriptilin) ile 2 USD (alfa-2-antagonistleri ve SSRi'ler) arasında değişmekte ve bu da günlük tedavi maliyetlerine yansımaktadır. Almanya'daki sağlık sigortası fonları sadece 2001 yılında antidepresanlara 500 milyon USD harcamıştır.

Bu tutar aynı yıl içerisinde reçete edilen tüm bitkisel ilaçlara harcanandan daha fazladır (Schwabe ve Paffrath, 2002).

Ne yazık ki antidepresanlar tek örnek değildir. Bölüm 2.1.8'de de göreceğimiz üzere Alman Hekimler Birliği (AkdA) İlaç Komisyonu, Amerikan Nöroloji Akademisi ve İngiliz Ulusal Mükemmel Kimyacılar Enstitüsü son dönemde Alzheimer türü demansı olan hastalarda *Ginkgo biloba* ekstresinin (EGb) yerine kolinesteraz inhibitörlerinin (ChE inhibitörleri) kullanımını savunmuştur (AkdA, 2001; Doody ve ark., 2001; O'Brian ve Ballard, 2001). Her ne kadar doğrudan karşılaştırma çalışmaları yapılmamış olsa da, ChE inhibitörleri ve EGb için mevcut AB yönergeleri uyarınca etkinlik belirleme amacıyla 24 ila 56 haftalık süreleri kapsayan uzun dönemli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bugüne kadar sonuçları değerlendirmek için tek bir psikometrik ölçek kullanılmıştır: 1-70 puan (düşük puan daha iyidir) arasında değişen skorları olan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nin kognitif bölümü (ADAS-Cog). Çalışmalarda elde edilen ilk skorlar 20 ile 30 arasında değişiklik göstermiştir. Bu skorlar EGb ile uygulanan 6 aylık tedaviden sonra 2 puan, Che inhibitörleri ile ise 2-4 puan iyileşmiştir. ChE inhibitörlerinin kullanımı ile ilaca özgü nispeten küçük yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle bu endikasyon için kullanılan bitkisel ilaçlar sorgulanmaya başlanmıştır. EGb ile tedavinin aksine ChE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda %90 oranında bulantı ve kusma görülmüş, sentetik ilaçlarla antidepresan etkinlikteki gözlenen kazanımın aslında klinik tasarımda test gruplarının körleştirilmemesi ile ilgili yöntemsel bir etki olduğu şüphesini doğurmuştur. Tedavi devam ettirilmediğinde ChE inhibitörlerine verilen tedavi cevapta EGb'ye kıyasla daha hızlı bir tersine dönüş yaşanmıştır. İlacın yan etkileri EGb ile kıyaslandığında ChE inhibitörlerinde 10 kat daha fazladır ve tedavi maliyetleri de yaklaşık 5 kat daha yüksektir (Schulz, 2003a). Kesin verilere göre bu durum hasta başına yıllık maliyeti yaklaşık 1000 USD arttırmaktadır ve sadece Almanya'da toplam ilave ilaç maliyeti yılda yaklaşık 1 milyar USD'dir. Bu yük ChE inhibitörlerinin, az önce anlatıldığı gibi, klinik olarak önemli bir yararı olmayan denemelerin metodolojisine bağlı olabilen nispeten küçük potens avantajı göz önüne alındığında, bu yük kabul edilemez.

Hekimler tarafından reçetelendirildiğinde işte o zaman bitkisel ilaçlar, hafif ila orta düzey depresyon ya da demans tedavisinde kullanılan ve yukarıda açıklanan yüksek maliyetli ama şüpheli ilaçlara muadil olabilir. 1976 yılında Alman İlaç Yasası kabul edilirken bitkisel ilaçlarla pratikte uzun süredir uygulanan farmakolojik tedavilere hak ettikleri yasal konumun verilmesi tercih edildiğinde, bu durumun sağlam tıbbi ve ekonomik gerekçeleri vardı. Eğer sentetik ilaçların modernizasyonu makul bir çizgide ilerliyorsa, Almanya ve diğer Avrupa ülkelerindeki özel hekimlerin hafif rahatsızlıklar ve sağlık problemleri için uygun bitkisel ilaçlara erişimlerinin sağlanması ve zorunlu sağlık sigortası kapsamında bu ilaçların reçetelendirilmeye devam edilmesi mümkün olmalıdır (Schulz, 2003 b). Ancak, düzgün şekilde üretilmiş olan sayısız bitkisel preparatın ve bitkisel ilaç preparatlarının klinik olarak kanıtlanmış yararlarını resmi olarak tanıyacak etkili düzenleyici süreçlerin eksikliğinden dolayı, bitkisel ilaçların ABD'deki klinik uygulamaya bu şekilde eklenmesine yönelik beklentiler daha düşük düzeydedir. Kanada'da isc "Doğal Sağlık Ürünleri (Natural Health Products)" ya da NHP adı verilen ürünlerin konvansiyonel ilaçlar ve gıdalardan ayrı düzenlendiği yeni bir düzenleme sistemi ile bu ürünlerin bazıları için bazı mantıklı beyanlarda bulunulabileceği ve bu sayede klinik uygulamada kabul düzeylerinin arttırılabileceği düsünülmektedir (Taller, 2003).

1.6 Günümüzde Tıbbi Çaylar

Günlük kahve, kakao ya da çaylarını kafein tabletlerine tercih eden insanlar aslında bilmeden bu yumuşak etki gösteren bitkisel ilaçları kabul ediyor ve keyfini çıkarıyorlar.

1.6.1 Çay Kelimesinin Kökeni. Tıbbi ve Tıbbi Olmayan Çaylar

Çay kelimesi yakın bir geçmişe sahiptir. 1601 yılında Dutch East India Company'den bir Kaptan, Java'daki bir Çinli satıcıdan birkaç çuval çay almış ve adıyla (*t'e*) birlikte Hollanda'ya götürmüştür. Güney Çin'deki Amoy aksanında çaya t'e denmekteydi. Çin çayı Hollanda ve İngiltere limanları aracılığı ile diğer ülkelere doğru yayılırken, Güney Çin'de kullanılan bugün bizim de aşina olduğumuz ismini korumuştur. Bu bitkiyi kara yolu ile Rusya üzerinden ilk ithal eden ülkeler "çay (*chai*)" adını benimsemişlerdir. Çay ilk olarak Rusya'ya 1638 yılında bir çay karavanı ile ulaşmış bitkinin Çin'in Kanton ve Mandarin lehçelerindeki adı olan ch'a adı kullanılmıştır. Çay kelimesinin anlamı İngilizce dilinde genişlemiştir. İlk olarak kurutulmuş çay yapraklarına ve daha sonra bunlardan demlenen içeceğe, yakın dönemde ise içilebilir infüzyonları yapılabilen tüm bitkilere bu isim verilmeye başlanmıştır. Her durumda bu kelimenin anlamı içerik ya da siyah çay, papatya çayı veya bitkisel kahvaltılık çay şeklinde açıklayıcı ilavelerle belirlenmektedir.

Aşağıdaki şekilde basit bir ayrım yapılabilir:

- Tıbbi olmayan çaylar keyif için içilirler, tıpkı siyah çay ve harmanları, aromalı çaylar ve çay benzeri ürünler gibi;
- Tıbbi çaylar ya tek başlarına ya da (daha yaygın olarak) çay karışımları (örneğin farklı bitki türlerinin karışımı) şeklinde birlikte kullanılır.

Alman gıda yasasına göre bir ürüne çay ya da çay karışımı adı verilebilmesi için çay bitkisinin (*Camellia sinensis*) yaprak tomurcukları, genç yaprakları ve dal sürgünlerinden oluşması ve kökeni olan ülkedeki kullanıldığı şekliyle hazırlanması gerekir (Bkz. Böl. 5.5.1.1). Örneğin, Earl Gray bergamot yağının eklendiği Seylan, Çin ve Hindistan'dan gelen çayların bir karışımıdır.

Çay benzeri ürünler Alman gıda yasalarında, bitkilerin çiçekli ve yapraklı kısımlarından, alt kısımları ya da meyvelerinden elde edilen, tıbbi olmayan çay ürünleri olarak tanımlanmaktadır. Çay adını ise sadece elde edildikleri bitkinin adı ile birlikte kullanıldığında taşıyabilirler; yani elma kabuğu çayı, böğürtlen yaprağı çayı, rezene çayı ya da rooibos çayı gibi. Kırmızı çalı çayı da denen Rooibos çayı Güney Afrika'nın geleneksel içeceği olup Avrupa'da uzun bir süredir satılmakta ve tüketilmektedir. Rooibos çayı, Avrupa'daki *Lupinus* türüyle uzaktan ilişkili, baklagiller ailesinden çalımsı bir bitki olan *Aspalathus linearis* bitkisinin kuru yaprakları ve dal uçlarından oluşur. Almanya'da aşağıdaki bitkiler tek başlarına ya da karışım halinde tıbbi olmayan çay olarak satılmaktadır: Elma kabuğu, böğürtlen yaprağı, kuşburnu, bamya çiçeği, ahududu yaprakları, ebegümeci çiçekleri, ebegümeci yaprakları, nane yaprakları, ayçiçeği çiçekleri ve aynısefa çiçekleri.

Açıkça görüleceği üzere, bazen çay benzeri ürün ile tıbbi çay arasında kesin bir ayrım yapmak çok zordur. Bir ürünün farmakodinamik etkisi bile ayırt edici özellik sunmaz. Örneğin, sıradan çayın kafein içeriği sayesinde bir bardak gerçek çayın etkilerinin ortaya konması bir bardak papatya çayından daha kolaydır. Bu nedenle de bazı gözü açık üretici firmalar Alman İlaç Yasası'nın çevresinden dolanarak çayı tıbbi bir ürün olarak tanıtmaya çabalamaktadır. Çayın ilaç mı yoksa gıda mı olduğunun temel belirleyicileri ürünün amaçlanan hedefi ve tüketici beklentileridir. Almanya'da çay benzeri ürünlerin etiketlerinde fizyolojik etkiler ya da tıbbi kullanımlara yer verilmesine olanak tanınmamaktadır. ABD'de tıbbi çaylar 1994 tarihli Gıda Katkısı Sağlık ve Eğitim Yasası'na (The Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA) uygun olarak "gıda takviyesi" olarak satıldıklarında etkileri ve yararlarına dair nispeten hafif beyanlarda bulunulabilir (Blumenthal ve Israelsen, 2000). Yukarıda bahsedildiği üzere, Kanada'da ise tıbbi çaylar Doğal Sağlık Ürünleri olarak düzenlenmekte ve etiketlerinde devlet tarafından tanınan iddialar ve yararlara yer verilmektedir.

1.6.2 Tıbbi Çaylar ve Etkileri

Çay infüzyonları tek bir bitkiden ya da bitki karışımlarından hazırlanabilir. Almanya'da yaklaşık 1000 adet tek bitki içeren çay ve karışımları onaylanmış bulunmaktadır (Hiller, 1995). Yaygın tıbbi çay bitkileri ve bunların endikasyonları Tablo 1.3 ve 1.4'te listelenmiştir. Hindistan, Çin ya da Güney Amerika ülkelerindeki geleneksel tıpta kullanılanlar gibi egzotik tek bitkili çaylar eğer mümkünse hiç reçetelendirilmemelidir. Eczacılar bu tür egzotik bitkileri temin edebilirler, ancak Alman hukuku gereği çayı sadece ürünün farmasötik kalitesini garanti edebiliyorsa ilaç olarak hazırlayıp satabilir. Bu ürünler genellikle düzgün şekilde test edilmez ve bu nedenle de yasal olarak satılamazlar (Bkz. Böl. 1.6.8).

Tipik bir tıbbi çay birkaç bitkiden oluşur; bu nedenle de Almanya'da sabit ilaç kombinasyonu olarak adlandırılanın prototipini temsil eder. Avrupa tipi fitoterapide genel kural, harmanlanmış çayda 4-7 bitkiden fazlası olmadığı için sağlam bir farmasötik uygulama olarak görülür (Wichtl, 1989). (Bu politika, Asya'nın geleneksel tıp sistemlerinde kozmolojik ve felsefi ilkelerine dayanan ampirik bir sisteme göre, genellikle 7'den fazla ve 12 veya daha fazla sayıda bitkinin kullanıldığı uygulama ile açıkça çelişmektedir. Alman fitoterapisinde kabul edilebilen çay karışımı örnekleri; farmakopelerde ve Alman sağlık otoritelerinin yayımladığı standart onay kriterlerinde görülebilir. Bu çay karışımlarını içerik ve formülasyonlar, kitabımızın spesifik endikasyonlara ilişkin özel bölümünde sunulmaktadır. Tıbbi literatürde tıbbi çayların etkinliğine ilişkin az sayıda kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (Lindemuth, 2000; Brinckmann ve ark., 2003).

Tablo 1.3.
Tıbbi çayların kullanımı için endikasyonlar

A. Psikosomatik rahatsızlıklar
- A1 Anksiyete ve huzursuzluk
- A2 Sinirsel uyku bozuklukları
- A3 Fonksiyonel kardiyak şikâyetler

B. Soğuk algınlığı ve tıkanıklık
- B1 Balgam birikmesi için (balgam söktürücü çaylar)
- B2 Kuru öksürük için
- B3 Terletici
- B4 Ateş için

C. Gastrointestinal rahatsızlıklar
- C1 Sindirim problemleri (gaz, şişkinlik)
- C2 İştahsızlık
- C3 Safra yolu diskinezisiyle ilişkili sindirim problemleri
- C4 Gastrik mukozada hafif enflamasyonlar
- C5 Taşıt tutması

D. Üriner sistem rahatsızlıkları
- D1 İdrar arttırıcı
- D2 İdrar dezenfeksiyonu
- D3 Böbrek taşları için (ürolitiyaz)

E. Diyare durumları
- E1 Spesifik olmayan, hafif, geçici formlar

F. Konstipasyon (Kabızlık)
- F1 Yumuşak dışkılı bağırsak hareketlerinin arttırılması, örneğin anal fissür ya da hemorroidi olan hastalarda ya da anorektal cerrahi sonrasında
- F2 Kronik kabızlık, irritabl kolon

G. Ağız suyu ya da gargarasının lokal kullanımı
- G1 Orofaringeal mukoza enflamasyonları
- G2 Oral hijyen

H. Düzenleyici
- H1 Bir çay karışımının koku ya da aromasını düzeltmek
- H2 Bir çay karışımının görünümünü düzeltmek

I. Daha az yaygın kullanımlar
- I1 Aşırı menstrüal kanama ve diğer menstrüal şikâyetler için yardımcı
- I2 Fiziksel ve zihinsel yorgunluk
- I3 Romatizma için yardımcı

Bunun bir nedeni de çalışmaya katılanların katı bitkisel preparatlara ilişkin bir çalışmaya dahil olabileceği düzeyde körleştirilmemiş olmasının yarattığı zorluktur, nitekim plasebo kontrolü gerçekleştirmek son derece zordur.

Bazı durumlarda tıbbi çayın etkinliği açık şekilde gözlenebilmektedir. Antrakinon içeren bitkilerin net bir laksatif etkisi bulunur, aromatik acılık içeren çaylar iştahı uyarır ve mide problemlerinde oruç ve nane çayından daha iyisi yoktur. Çayın tıbbi değeri büyük ölçüde ampirik kanıtlara dayanır. Plasebo etkisinin etkinliğe katkısı da muhtemelen yüksek düzeydedir.

"Çay iç, bekle ve gör" sloganı henüz tanı konmamış bir hastalığın bekleme evresinde duyguları (anksiyeteyi) yatıştırabilecek ve stresi düşürebilecek oyalayıcı bir önlem olarak görülebilir. Benzer bir mantık sürekli hasta olma korkusu ile yaşayan hastalar için de geçerlidir: "Sağlık aslında tespit edilmemiş hastalıktır". İnfüzyonun hazırlanması ve çayın gün boyunca belirli aralıklarla yudumlanması bir tür rahatlama egzersizi haline gelebilir. Bir çay infüzyonu, aynı bileşimin katı bir dozaj formundan farklıdır, çünkü duyusal etkilerin (koku, tat ve sternumun arkasındaki hoş ısınma hissi) hepsinin tatmin olması bağlamında farklıdır. Bu nedenle de tıbbi çaylar toksikolojik açıdan risksiz bitkilerden üretildikleri sürece etkili ve önerilen bir tedavi olmaya devam edecektir.

1.6.3 Tıbbi Çayların Farklı Şekilleri

- Karışım çaylar (bir bitki türünden fazlasını içerir),
- Poşet çaylar,
- Çözünebilir çaylar.

Her üç tür de ticari olarak üretilmekte ve kullanıma hazır ürünler halinde satılmaktadır. İri kesilmiş çaylar ve poşet çaylar (filtre çaylar) eczanelerde de üretilebilmekte ve depolanabilmektedir. Bu çayların çoğu farmakopelerde ve diğer yasal standartlarda belirtilen spesifikasyonlara göre hazırlanırlar. Son olarak da eczacılar çayları hekimin belirttiği şekilde, bitki karışımı olarak hazırlayabilirler.

1.6.3.1 Kesilmiş ve Kurutulmuş Bitki Karışımları

Birkaç yıl öncesine kadar piyasada yaygın bulunan tek çay türü buydu. Buna bir örnek olarak ise Alman Farmakopesi'nin altıncı versiyonunda yer alan "sedatif çay" verilebilir. Aşağıdaki şekilde hazırlanır:

- İri kıyılmış su yoncası 4 kısım
- İri kıyılmış nane 3 kısım
- İri kıyılmış kediotu 3 kısım

Bu tür ürünlerin bir avantajı, kullanıcının yüksek miktarda toz edilmiş bitki içeriği, haşere istilası gibi kirlilikler için karışımın kalitesini kontrol edebilmesidir. Farklı bitkilerden oluşan çay karışımları kullanım öncesinde iyice sallayarak veya kaşıkla karıştırılmalıdır. Bu sayede saklama sırasında çöken ince ve hafif bileşenler içerik oranını bozmayacaktır.

1.6.3.2 Poşet Çaylar

Gerçek çay (*Camellia sinensis*) filtre poşetlerde paketlenen ilk çaydır ve günümüzde yaklaşık %50'si bu şekilde satılmaktadır (Katalyse Environmental Group, 1981). Çay poşetleri dozlamayı basitleştirmeleri ve kolay kullanılmaları nedeniyle avantajlıdır. Dezavantajları ise bitkisel materyalin ince şekilde öğütülmüş olmasından ileri gelmektedir. Bu nedenle daha geniş bir yüzey hava ile temas eder ve oksidatif değişiklikler ve aromatik bileşiklerin ve uçucu yağların buharlaşması artar. Bir diğer dezavantaj ise toz haline getirilmiş bitkinin kalitesinin incelenmesinin kolay olmamasıdır. Örneğin papatya çiçekleri pek çok sap parçası içerebilmektedir (Schilcher,1982; Bauer ve ark.1989).

1.6.3.3 Çözünebilir Çaylar

Toz haline getirilmiş vc çözünen çaylar tam anlamıyla çay değildir. Kuru bitki ekstresi ile kaplanmış laktoz ya da maltodekstrin gibi taşıyıcı madde partiküllerinden oluşur. Bu ürünlerin kalitesi değişkendir. Dolgu içeriği %50 ile %92 arasında değişmektedir, bu nedenle de bitkisel ekstrenin gerçek içeriği sadece %8 ile %50 arasındadır. Pek çok hazır çayda sakkaroz kullanılmaktadır ve ürün %97'ye kadar şeker içerebilmektedir – bu durum da diyabetliler için dikkat edilmesi gereken bir husustur.

1.6.4 Çay Karışımları için Standart Onay

İlaç üretilen laboratuvarlarda, eczanelerde ve hastane eczanelerinde belirli miktarlarda üretilen ve saklanan çay karışımları Alman İlaç Yasası uyarınca çay formülü, resmi standartlara uygun olduğu sürece bireysel onaydan muaftır. Bu formüller yeni keşifler yapıldıkça ve yeni bilgiler edinildikçe sürekli olarak modifiye edilmektedir. Standart bir çay reçete eden hekim, reçete edilen bitkinin toksikolojik risk oluşturmadığından emin olmalıdır.

1.6.5 Hekimin Reçete Ettiği Şekilde Hazırlanan Çaylar

Yaygın kısaltmalar: cort. (cortex, kabuk); fol. (folium ya da folia, yaprak ya da yapraklar); frct. (fructus, meyveler); pericarp. (pericarpium, meyve kabuğu); rad. (radix, kök); rhiz. (rhizome, köksap); sem. (semen ya da semina, tohum); stip. (stipes ya da stipites, dal ya da dallar); summ. (summitates, dal uçları); tub. (tuber ya da tubera; yumru ya da yumrular).

Bir hekimin yazdığı reçete altı kısımdan oluşur (Bader ve ark., 1985).

1. **Başlık kısmı,** reçeteyi yazanın adı ve akademik derecesi, adresi, telefon numarası ve profesyonel unvanını (örneğin pratisyen hekim gibi) ve reçetenin yazıldığı tarihi içerir.
2. **Üst yazı** (Rx şeklinde), Latince recipe (almak) kelimesinin sembolüdür ve eczacıyı ilacı hazırlama noktasında yönlendirir.

3. **Alt yazıda** içerikler listelenir ve nispi (oran) ya da kesin (gram) miktarlarını belirtir. Genellikle bir reçetenin toplam miktarı 100 gramdır. Reçetenin farklı içeriklerinin farklı işlevleri vardır ve dört ayrı bölümden oluşur.

   - Baz ya da esas etkili kısım, örneğin; iştah açıcı mide çayında acı bitki gibi.
   - Adjuvan ya da destekleyici kısım, bazla aynı şekilde etki eden, mide çayındaki aromatik acı materyal gibi.
   - Düzenleyici ya da koku, aroma ya da görünümü geliştirmek için eklenen materyal. Örneğin aynısefa çiçekleri, bamya çiçeği ve ölmez çiçek bitkisi çiçekleri karminatif (gaz giderici) çaylara düzenleyici olarak eklenebilir (Pahlow, 1985).
   - Çay karışımına uygun bir form ya da kıvam vermek için eklenen taşıyıcı ya da ekspiyan bitkiler. Stabiliteyi sağlayan bitkiler çay karışımını homojen ve uzun süre saklanabilir tutar ve paketin alttaki üçte birlik kısmının üstteki üçte birlik kısım ile aynı içerikte olmasını sağlar. Örneğin tüylü yapraklar eklenerek düz yüzeyi olan bitkisel parçaların stabilize edilmesine yardımcı olunabilir. Stabilize edici bitkiler farmakolojik ve toksikolojik olarak inert olmalıdır; buna örnek olarak ahududu yaprağı verilebilir. Öksürük otu yaprakları bir zamanlar stabiliteyi korumak için ilave edilirdi, ancak potansiyel olarak hepatotoksik pirolizidin alkaloit içerikleri nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

4. **Açıklama kısmında** eczacıya ilacı hastanın kullanımı için uygun formda hazırlama konusunda yönlendirme yapılır. Örneğin "m. f. spec." açıklamasının anlamı "misce fiat species" yani "çay elde etmek için karıştırın"dır.
5. **Transkripsiyon** ise hasta için gerekli bilgileri içerir. "Belirtildiği şekilde alın" ifadesi pek çok durumda yeterlidir. Bu kısım günün hangi anlarında ve ne zaman tüketilmesi gerektiğini içerir (Bkz. s. 35). Gerekli olduğunda hekim ya da eczacı çayın ne şekilde hazırlanacağına dair sözlü açıklamalar da yapmalıdır (Bkz. Böl. 1.6.6).
6. **İmza kısmı** reçetenin alt kısmında yer alır ve reçeteyi yazan hekim kendi eliyle imzalamalıdır.

Çay Karışımı Formülleri

Çay formülleri; fitoterapi ders kitaplarında (örn., Weiss, 1982), tıbbi bitkilere dair kitaplarda (örn., Braun ve Frohne, 1987; Lindemann, 1979; Pahlow, 1979) ve el kitaplarında (örn., Worm, 1990) bulunabilmektedir. Tıbbi çaylar için standart onay kriterleri (Braun, 1987) Almanya'da güvenilir bir bilgi kaynağı sağlar ve nitel bir kompozisyona sahip olan ancak değişken bir nicel kompozisyonu olan çay karışımlarını listeler.

Aşağıdaki yönergeler uygulanır:

- Etkili bileşiklerin kantitatif bileşimi belirli aralıklar dâhilinde özgürce belirlenebilir;
- Ağırlık olarak çayın %30'unu aşmadığı sürece "Diğer içerikler" listesinden serbestçe kalitatif ve kantitatif seçimler yapılabilir;
- Tekbir "diğer bileşen", çay karışımının ağırlıkça %5'ini aşamaz.

Standart onay kriterleri, Tablo 1.4'te listelendiği şekilde bitkilerin bilinen adlarına atıfta bulunur. "Öksürük ve bronşiyal çay I" olarak hazırlanan standart çay karışımı bireysel bir reçeteyi formüle etmek için standart kriterlerin nasıl kullanılabileceğini gösterir.

- Ağırlık yüzdesi olarak aktif içerikler: Rezene tohumu 10.0-25.0; sinirli ot 25.0-40.0; meyan kökü 25.0-35.0; kekik 10.0-40.0.
- Diğer içerikler: Hatmi yaprakları, kuşburnu meyvesi, İzlanda yosunu, mavi kantaron çiçekleri, ciğerotu yaprakları, ebegümeci yaprakları, çuha çiçeği, hercaimenekşe.
- *Adım 1*

  Standart monografta belirtilen aralıklarda bir kompozisyon seçin, örn.

  Etkili bileşenler

Rezene tohumu	10.0 g
Sinirli ot	40.0 g
Meyan kökü	25.0 g
Kekik	10.0 g

  Diğer bileşenler

Ebegümeci çiçekleri	5.0 g
Dağ kekiği	5.0 g

- *Adım 2*

  Gerekirse, Tablo 1.4'teki Farmakope eşanlamlı listesini kullanarak ortak isimleri Latinceleştirin!

Foeniculi fruct.	10.0 g
Plantaginis lanceolatae herb.	40.0 g
Liquiritiae rad.	25.0 g
Thymi herb.	10.0 g
Malvae flos	5.0 g
Serpylli herb	5.0 g

- *Adım 3*

  Reçete içeriğindeki bileşenleri kantitatif sırayla (istenirse) listeleyin ve hasta için talimatları belirtin:

Rx	Tarih
Sinirli ot	40.0 g
Meyan kökü	25.0 g
Rezene tohumu	10.0 g
Kekik	10.0 g
Ebegümeci çiçekleri	5.0 g
Dağ kekiği	5.0 g

Göğüs hastalıkları için
Bayanlar için
Sabah ve akşam 1 fincan içiniz.

Hekimin, hekim asistanının ya da eczacının sözlü yönlendirmeleri
1 çorba kaşığı drog karışımı üzerine kaynar su dökün (150 mL = yaklaşık 1 büyük fincan), kapağını kapatın ve yaklaşık 10 dakika demleyin, sonrasında süzgeç ile süzerek fincana dökün. Her fincanı taze olarak hazırlayın.

1.6.6 Çay Hazırlama Kılavuzu

Çay hazırlamak için üç temel yöntem bulunur:

- İnfüzyon: Paketin üzerinde belirtilen miktardaki (örn. 1 tatlı kaşığı) bitkinin üzerine kaynar su dökün. Kapağı kapatın ve 5-10 dakika demlenmesi için bırakın. Sonrasında süzerek fincana doldurun.
- Dekoksiyon: Belirli bir miktar çayın üzerine soğuk su koyun ve kaynatın. 5-10 dakika kaynattıktan sonra süzün.
- Soğuk maserasyon: Drog karışımının üzerini içme suyu ile doldurun, oda sıcaklığında 6-8 saat bekletin ve sonrasında süzün.

Soğuk maserasyon genellikle hatmi kökü, karnıyarık otu, keten tohumu ya da İzlanda yosunu (*Cetraria*) gibi yüksek müsilaj içeriği olan bitkilerde sıcaklığın müsilajın viskozitesini düşürmesinden endişe edildiği için uygulanmaktadır.

Fakat, soğuk maserasyon potansiyel olarak hijyen açısından problemler içermektedir. Tıbbi çayların ham maddeleri ağır mikroorganizma kontaminasyonuna uğramış olabilir. Piyasada zayıf hijyenik koşullar altında hasat edilen ve işlenen pek çok bitkisel ürün bulunmaktadır. Bunlar *Escherichia coli, Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi pek çok bakteriyi çok miktarda içerebilir (Hefendehl, 1984). Bitkilerin kaynar suya maruz kalmaları bakteri sayısını yaklaşık %90 oranında düşürür (Härtling, 1983; Leimbeck, 1987). Aslında bazı bitkisel ürün toptancıları ve tedarikçileri müşterilerine çay hazırlarken her zaman kaynar su kullanmalarını öneren yazılı bilgiler vermektedir (Wichtl,1989).

Tablo 1.4

Tıbbi çaylarda kullanılan bitkiler ve endikasyonları.*

Bitkinin Adı	Farmakopedeki Adı	Endikasyon (Tablo 1.3)
Koyun otu	Agrimoniae herba	E1, G1
Melek otu kökü	Angelicae rad.	C1, C2
Anason tohumu	Anisi fruct.	B1, C1
Meryem otu köksapı	**Gei urbani** rhizoma	**C1, E1**
Fesleğen	Basilici herb.	C1
Ayı üzümü yaprağı	Uvae ursi fol.	D2
Yaban mersini	Myrtilli fruct.	E1, G1
Huş yaprağı	**Betulae folium**	**D1**
Turunç meyve kabuğu	Aurantii pericarp.	C1, C2, H1
Siyah frenküzümü yaprağı	Ribis nigri fol.	D1
Böğürtlen yaprağı	Rubi frutic. fol.	E1
Mübarek dikeni	Cnici benedicti herb.	A1, A2
Karnıyarık otu	Plantaginis ovatae sem.	F2
Süpürge **otu**	Sarothamni scop.herb.	**A3**
Barut ağacı kabuğu	Frangulae cort.	F1
Barut ağacı meyvesi	**Rhamni** cathartici fruct.	**F2**
Anason kökü	Pimpinellae rad.	B1
Aynısefa çiçeği	**Calendulae flos**	G1, G2, H2
Kimyon	Carvi fruct.	C1, C2
Kaskara kabuğu	Rhamni purshiani **cort.**	**F1**
Papatya	Matricariae flos	C1, C4
Alman papatyası	Chamomillae **romanae flos**	**C1, I1**
Kınakına kabuğu	Cinchonae cort.	C1, C2
Tarçın	**Cinnamomi cort.**	**C1**, C2, **H1**
Kakao meyve kabukları	Cacao testis	H1
Kişniş tohumu	**Coriandri fruct.**	**C1, C2**
Mavi kantaron	Cyani flos	H2
Karahindiba **kök** ve yaprağı	Taraxaci rad.cum	C1, C2
Şeytan pençesi	Harpagophyti rad.	C1, C2
Altın başak	Solidaginis gig.herb.	**D1, D3**
Mürver çiçekleri	Sambuci flos	B3
Ökaliptüs yaprağı	Eucalypti fol.	B1
Kavak ağacı kabuğu	Populi cort.	I3
Kavak ağacı yaprağı	Populi **fol.**	**I3**
Rezene tohumu	Foeniculi fruct.	C1
Şahtere otu	Fumariae herb.	C3
Jansiyan	Gentianae rad.	C1, C2
Zencefil	Zingiberis rhizoma	C1,C2, C5
Altın başak	Virgaureae herb.	D1, D3

Bitkinin Adı	Farmakopedeki Adı	Endikasyon (Tablo 1.3)
Alıç yaprak ve çiçekleri	Crataegi fol. cum flore	A3
Bamya çiçeği	Hibisci flos	H1, H2
Şerbetçiotu	Lupuli strob.	A1, A2
At kuyruğu	Equiseti herb.	D1, D3
İzlanda yosunu	Cetrariae lichen	B2, C2
Ölmez çiçek	Stoechados flos	H2
Ardıç meyvesi	Juniperi fruct.	C1, C2
Barbunya meyve kabuğu	Phaseoli pericarpium	D1, D3
Kuş ekmeği otu	Polygoni avicularis herb.	B1, B2, G1
Aslan pençesi	Alchemillae herb.	E1
Lavanta çiçeği	Lavendulae flos	A1, A2, C1
Limon otu	Melissae fol.	A2, C1, C2
Küçük kırmızı kantaron	Centaurii herb.	C1, C2
Meyan	Liquiritiae rad.	B2, H1
Ihlamur çiçeği	Tiliae flos	B2, B3
Keten tohumu	Lini sem.	C4, F1
Yaban kerevizi kökü	Levistici rad.	D1, D3
Ebegümeci çiçeği	Malvae flos	B2, H2
Ebegümeci yaprağı	Malvae fol.	B2
Hatmi yaprağı	Althaeae fol.	B2
Hatmi kökü	Althaeae rad.	B2, C4
Mate	Mate folium	I2
Keçi sakalı çiçeği	Spiraeae flos	B3
Meryemana dikeni meyvesi	Cardui mariae fruct.	C1, C2
Sığır kuyruğu çiçeği	Verbasci flos	B1, B2
Isırgan yaprağı	Urticae herba	D1
Meşe kabuğu	Quercus cort.	E1, G1
Portakal tomurcuğu	Aurantii flos	A2, H1
Portakal çiçeği	Aurantii flos	A1, H1
Java çayı yaprağı	Orthosiphonis fol.	D1
Çarkıfelek çiçeği	Passiflorae herb.	A1
Nane	Menthae pip. fol.	C1, C3
Sinirli ot	Plantaginis lanceol. herb.	B1, G1
Çuha çiçeği çiçekleri	Primulae flos	B1
Çuha çiçeği kökü	Primulae rad.	B1
Karnıyarık tohumu	Psyllii sem.	F2
Ahududu yaprağı	Rubi idaei fol.	H1
Kayışkıran kökü	Ononidis rad.	D1, D3
Ravent	Rhei rad.	F1
Kuşburnu	Rosae pseudofructus cum fructibus	H1
Biberiye	Rosmarini fol.	C1

Bitkinin Adı	Farmakopedeki Adı	Endikasyon (Tablo 1.3)
Adaçayı	Salviae fol.	C1, G1, G2
Senega kökü	Senegae **rad.**	**B1**
Sinameki yaprağı	Sennae fol.	F1
Sinameki meyvesi	**Sennae fruct.**	**F1**
Çoban çantası	Bursae pastoris herb.	I
Kaz parmak otu	**Anserinae herb.**	**E1, G1**
Çakal eriği meyvesi	Pruni spinosae fruct.	G1
Çakal eriği **tomurcuğu**	**Pruni spinosae flos**	**H2**
Sarı kantaron	Hyperici herb.	A1
Kekik	**Thymi herb.**	**B2**
Beş parmak otu köksapı	Tormentilliae rhizoma	E1, G1
Ayrık köksapı	**Graminis rhiz.**	**D1**
Zerdeçal	Curcumae longae rhiz.	C1, C2
Kediotu	**Valerianae rad.**	**A1, A2**
Menekşe köksapı	Violae rhizoma	B1, B2
Beyaz ballıbaba	**Lamii albi herb.**	**B1, G1**
Beyaz ballıbaba çiçeği	Lamii albi flos	B1
Yabani kayakekiği	**Serpylli herb.**	**B1**
Söğüt kabuğu	Salicis cort.	B4
Cadı fındığı kabuğu	**Hamamelidis cort.**	**E1**
Cadı fındığı yaprağı	Hamamelidis fol.	G1
Pelin otu	**Absinthii herb.**	**A1, A2, A3**
Civanperçemi	Millefolii herb.	C1, C2

*Önerilen endikasyon için bitkinin potansiyel kullanımını destekleyecek kanıt düzeyleri değişkenlik gösterir. Bu endikasyonlar tabloda hekimlere yol göstermek amacıyla listelenmiştir ve kontrollü klinik deneylerden elde edilen sonuçlar ve Alman Komisyon E'nin resmi kullanım onayları dâhil çeşitli kanıtlara dayanmaktadır (Blumenthal ve ark.,1998; Braun ve ark.,1996; Meyer-Buchtela,1999).

Doz planlamasına ilişkin olarak eskiden günde 3 kez bir fincan çay içme kuralı yine geçerlidir (kahvaltı öncesi, yaklaşık 05:00 sıralarında ve yatmadan önce). Ancak aşağıdaki istisnalara dikkat edilmelidir:

- Laksatif veya uyku yardımcısı olarak kullanılan çay gece içilmelidir.
- Mide problemleri için nane ve papatya çayı hastanın normal öğünleri sırasında ya da ihtiyaç olduğunda içilmelidir.
- Ihlamur tomurcuğu çayı ve mürver çiçeği çayı sıcakken ve hasta yataktayken tüketilmelidir, çünkü diaforetik etkilerinin çoğu fizikscl ısınmaya bağlıdır. Isı uyaranları na duyarlılık günlük bir etki sergiler; diaforetik çayın sabah bir etkisi yoktur ancak öğleden sonra içildiğinde vücut sıcaklığı yükselirken terlemeyi hızlı bir şekilde arttırır (Hildebrandt ve ark., 1954).
- Diüretik çay kahvaltı sırasında içilmelidir; mümkünse bir oturuşta 1 litresi tüketilmelidir.

- İştah açıcı çaylar öğünlerden yaklaşık 30 dakika öncesinde içilmelidir. Not: Karaciğer hastalıkları sıklıkla anoreksi ile ilişkilidir. Karaciğer ve safra kesesi için tüketilen çaylar acı tadı olan bitkiler içerir, bu nedenle de öğünlerden 30 dakika önce içilmeleri önerilir.

Bazı araştırmacılar tıbbi çayları kronik hastalıkların yönetiminde destekleyici tedavi olarak önerirler (Weiss, 1982), 3-4 hafta boyunca hastalar günde 2 ila 3 fincan içerler. Bu çaylarda kullanılan bitkilerin uzun dönemdeki potansiyel toksisitesine ilişkin deneysel çalışmaların eksikliği nedeniyle uzun süreli kullanımları önerilmez (Bkz. Böl.1.6.8).

1.6.7 Bebekler ve Çocuklar İçin Çaylar

Tıbbi amaçlarla kullanılan çaylar ile bebeklerin ve çocukların beslenme programlarında yer alanlar arasında bir ayrım vardır. Pratikte bu iki tür arasında bir örtüşme söz konusudur; örneğin, rezene çayı tıbbi olarak ve gıda desteği olarak kullanılabilir. Sağlıklı şekilde emen ya da biberonla beslenen bir bebek normalde ekstra sıvıya ihtiyaç duymaz. İçme suyu sıcak koşullarda (yaz) ya da düşük nemli ortamlarda (merkezi ısıtmalı evlerde) susuzluğu gidermek için verilebilir. Ateş ve diyare istisnai durumlardır. Alman Pediatri Derneği'nin Beslenme Komitesi (1998) aşağıdaki önerileri yayımlamıştır. Eğer 10 günlük ile 6 aylık arası bir bebeğe çay veriliyorsa %4'ün üzerinde karbonhidrat içermemelidir (tercihen maltodekstrin formunda olmalı). Diş çıkarmaya başlayan 4 aylık ve üzeri bebekler için çaylar karbonhidrat içermemelidir. Bu yaş grubunda taşıyıcı olarak protein kullanılmasına bir engel bulunmamaktadır. Hidrolize proteinlerden elde edilen taşıyıcılar (örneğin kollajenden elde edilenler), ürünlerin yaklaşık %70'inde 5000 Daltonun altında bir molekül ağırlığına sahiptir (%23 oranında ağırlık 5000 ile 10000 Daltonun arasında, %8 oranında ise 10.000 ile 20.000 Dalton arasındadır). Glisin içeriği %25'in altında olmalıdır. Eğer çay belirtilen şekilde, içime hazır 100 ml sıvı için 0.5 g drog kullanılarak hazırlanıyorsa ihmal edilebilir bir hiperglisemi riski mevcuttur (Marfort ve Schmidt, 1989). Protein hidrolizatı temelli pediatrik çaylar da bebek beslenmesinde kullanılabilir (genellikle 4 aylıktan sonra). Hayatın ilk aylarında yabancı proteine yüksek hassasiyet dikkate alındığında bu mantıklı bir öneridir.

Çabuk hazırlanan ürünler yerine çaylar iri kıyılmış yapraklar ya da poşet çaylar şeklinde tüketilebilir. Ürünleri sürekli olarak, yasal olarak belirtilen standartlara uyum açısından test edilen saygın firmaların çaylarını kullanmak her zaman en iyisidir.

Bebekler ve çocuklar için çaylara dair popüler ilginin geçmişi dikkate alındığında (özellikle de Almanya'da) bu ürünlerin güvenliği ve etkinliği anlamında güvenilir bilgi ciddden çok sınırlı bir düzeydedir.

1.6.8 Advers Etkiler ve Riskler

Almanya'da tüketilen tıbbi çayların çoğunluğu için sakıncalı yan etkilerine dair herhangi bir rapor bildirilmemiştir (Tablo 1.4). Arnika çiçekleri, Avrupa ökse otu ve karnıyarık otu alerjik reaksiyonları tetikleyebilmektedir. Yüksek tanen içeriği olan bitkiler (ayı üzümü

yaprağı, aslanpençesi ve beş parmak otu köksapı gibi) hassas bireylerde mide rahatsızlığına neden olabilirken yüksek acılık düzeyi olan bitkiler de (jansiyan kökü, karahindiba ve pelin otu) [midenin aşırı asitlenmesi nedeniyle] aynı etkiyi üretebilmektedir. Barut ağacı kabuğu, ravent kökü, sinameki yaprağı ya da sinameki meyvesinden elde edilen antrakinon içeren laksatif çayların uzun süre kullanımı elektrolit kaybına, en dikkat çekicisi de potasyum yetersizliğine neden olabilmektedir. Laksatiflerin uzun dönem kullanımı bir tür ürün suistimali olduğundan, ortaya çıkacak sonuçlar toksik reaksiyon yaratabilmektedir.

Farmasötik uyumsuzluklar ve farmakodinamik etkileşimler, temel ilaçlara ek olarak çay reçetesi yazmanın yaygın bir uygulama nedeniyle önemli konulardır. Ne yazık ki bu alanda herhangi bir klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir, bu nedenle de akla yatkınlık temelinde adım atılmalıdır. Örneğin tanen içeren çayların sedatiflerin, hipnotiklerin, antidepresanların ve yatıştırıcıların emilimini geciktirebileceği (Ludewig, 1992) ve antidiyabetik ilaç metaforminin etkinliğini düşürebileceği düşünülmelidir. Tanenler demir, kalsiyum ve magnezyum içeren ürünlerin emilimini muhtemelen azaltacaktır.

Almanya'da uzun yıllardır kullanılan etkisi kanıtlanmış tıbbi çayların geniş bir doz aralığında akut toksisiteye neden olmadığı bilinmektedir. Öksürük otu yaprağı gibi pirolizidin alkaloitlerini içeren bitkiler haricinde olası kronik toksik etkilere ilişkin daha az bilgi bulunmaktadır. Pirolizidin alkaloitleri (PA) *Cynoglossum* (köpek dili), *Petasites* (veba otu), *Tussilago farfara* (öksürük otu yaprağı ve çiçeği), *Senecio* (sarı papatya) ve *Symphytum* (kara kafes otu) gibi tıbbi bitkileri içeren yaklaşık 35 bitki türünde bulunan, yapısal olarak ilişkili yaklaşık 200 bileşikten oluşan bir sekonder metabolit grubudur (Westendorf, 1992). İnsanlar için toksisite özellikle *Crotolaria* türündeki (çalı çayı) PA için başarılı şekilde belgelendirilmiştir. Maruziyet sonrasındaki haftalar ya da aylar süren latent dönem sonrasında anoreksi, uyuklama ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Sonraki ilerleme; aşırı zayıflama, karında şişme ve akut, subakut ve kronik venookluzif lezyonlar şeklindeki karaciğer değişimleri şeklinde kayıt edilmiştir. 1,2-doymamış nesin halkası içeren PA, karaciğerin sentrilobüler hepatositlerine etki ederek onları büyük miktarlarda yok eder, hepatik damarın küçük dallarına zarar verir ve endotelyal bozulmaya ve tromboza yatkınlığına neden olur.

Öksürük otu yaprakları nispeten yüksek miktarlarda hepatotoksik ve hepatokarsinojenik PA içerir (ortalama konsantrasyon 4.3 ppm) ve bu kimyasalların çoğu çay hazırlandığında çözeltiye salınır (Wiedenfeld ve ark., 1995). Avusturya ve diğer ülkelerde öksürük otu yapraklarının ticari satışı 1994'ten beri yasaklıdır. Almanya'da günde 1 µg pirolizidin alkaloitinden fazlasının alımını engelleyecek bir maksimum limit konmuştur (Bundesanzeiger No. III, Vol. 17.6, 1992). Görüldüğü üzere, karsinojenik bileşikler için bir limit olduğu ve bunun altındayken bitkilerin güvenle kullanılabileceği varsayılmaktadır, ancak bu varsayım tartışmalıdır. Her durumda öksürük otu çayı, yerine hatmi yaprağı ve ebegümeci yaprakları gibi müsilaj içeren bitkiler kullanılabilir. Bu nedenle de Almanya ve diğer yerlerde kullanımının devam ettirilmemesi önerilmektedir.

Kaynakça

AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (2002) Evidenzbasierte Therapie-Leitlinien - Demenz. Deutscher Ärzte-Verlag, Cologne, 2002, pp. 137-153.

Bäk AAA, Grobbee DE (1989) The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. N Engl J Med 321:142-147.

Bauer KH, Frömming KH, Führer C (1989) Pharmazeutische Technologie. 2nd edition. Thieme Verlag, Stuttgart New York: 450.

Benedum J (1998) Phytotherapie der Antike. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka IV, Forschung und klinische Anwendung. Dr. D. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 3-11.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, www.herbalgram.org.

Blumenthal M, Israelsen LD. FDA Issues Final Rules for Structure/Function Claims for Dietary Supplements Under DSHEA. *HerbalGram* 2000;48:32-8.

Braun H, Frohne D (1987) Heilpflanzenlexikon für Ärzte und Apotheker, 5th edition. Fischer Verlag, Stuttgart.

Braun R, Surmann R, Wendt R, Wichtl M, Ziegenmeyer J (eds.). Standardzulassungen für Fertigarzneimittel: Text und Kommentar, 11. Ergänzungslieferung. Stuttgart, Germany: Deutscher Apotheker Verlag. February 1996:1499.99.99.

Brinckmann et al. (2003) Safety and Efficacy of a Traditional Herbal Medicine (Throat Coat®) in Symptomatic Temporary Relief of Pain in Patients with Acute Pharyngitis: A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. J Altern Comp Med 9: 285-98.

Cordell GA, Quinn-Beattie ML, Farnsworth NR (2001) The potential of alkaloids in drug discovery. Phytother Res 15:183-205.

Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al.: Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Neurology 2001; 56:1154-66.

EG Kommission (2002) Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG im Hinblick auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. (1998) Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. JAMA 280:1569-75.

Ernst E, Pittler MH, Stevinson C, White A (2001) The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine, an Evidence-Based Approach. Mosby, Edinburgh London New York 2001.

ESCOP (2003) Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Thieme Stuttgart New York, 2003

Europäisches Arzneibuch, Amtliche Deutsche Ausgabe 1997. Deutscher Apotheker Verlag - Govi Verlag, Stuttgart - Eschborn, 1997. European Pharmacopeia (2002) Extracts. 4th edition. Suppl 4.3 : 2937-8.

Gaedcke F, Steinhoff B (2000) Phytopharmaka - Wissenschaftliche und rechtliche Grundlagen für die Entwicklung, Standardisierung und Zulassung in Deutschland und Europa. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2000.

Gauler TC, Weihrauch TR (eds) (1997) Placebo: Ein wirksames und ungefährliches Medikament? Urban & Schwarzenberg, p. 31.

Haas H (1956) Spiegel der Arznei. Ursprung, Geschichte und Idee der Heilmittelkunde. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, 176.

Harnack GA (1980) Kinderheilkunde. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.

Härtling Ch (1983) Beitrag zur Frage des mikrobiellen Zustandes pflanzlicher Drogen. Fakten und Folgerungen. Pharm Z 132: 643-644.

Hefendehl FW (1984) Anforderungen an die Qualität pflanzlicher Arzneimittel. In: Eberwein B, Helmstaedter G, Reimann J et al. (eds) Pharmazeutische Qualität von Phytopharmaka. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 25-34.

Heim T (2002) Therapie depressiver Erkrankungen: Weg von rein medikamentösen Ansätzen. Deutsches Ärzteblatt 99: 2428.

Hildebrandt G, Engelbertz P, Hildebrandt-Evers G (1954) Physiologische Grundlagen für eine tageszeitliche Ordnung der Schwitzprozeduren. Z Klin Med 152:446-468.

Hiller K (1995) Pharmazeutische Bewertung ausgewählter Teedrogen. Dtsch Apoth Z135:1425-1440.

Hypericum Depression Trial Study Group: effect of Hypericum perforatum (St. John's wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. JAMA 287:1807-14,2002.

IfD-Umfrage 1016 (2002) Institut für Demoskopie, Allensbach/Germany, Allensbacher Archiv.

Jüttner G (1983) Therapeutische Konzepte und soziales Anliegen in der frühen Kräuterheilkunde. In: lmhof AE (ed.) Der Mensch und sein Körper. Beck, Munich, 118-130.

Keller K (1996) Herbal medicinal products in Germany and Europe: experiences with national and European assessment. Drug Inform J 30: 933-948.

Kirsch I, Sapirstein G (1998) Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. Prevention & Treatment, 1, Article 00002a. Available on the World Wide Web: http://journals.apa.org/prevention/volume1/preo010002a.html.

Leimbeck R (1987) Teedrogen: Wie steht es mit der mikrobiologischen Qualität? Dtsch Apoth Z 127:1221-1224.

Lindemann G (1979) Teerezepte. Verlag Tibor Marczell, München.

Lindemuth G, Lindemuth E (2000) The efficacy of Echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind placebo-controlled study. J Altern Comp Med 6:327-34.

Linden M, Osterheider M, Schaaf B, Fleckenstein G, Weber HJ (1992) Fluoxetin in der Anwendung durch niedergelassene Nervenärzte. Münch Med Wschr 134: 836-840.

Ludewig R (1989) Schulmedizin und Naturmedizin im Meinungsstreit um Arzneimittel. Plädoyer für einen Modus vivendi. Natur- und Ganzheitsmedizin 2: 40-47.

Ludewig R (1992) Tee als Genuß-, Vorbeugungs- und Heilmittel. Ein alltägliches Beispiel für die schulmedizinisch begründete Phytotherapie. Natur- und Ganzheitsmedizin 5:185-192.

Mader FH, Weißgerber H (eds) (2003) Allgemeinmedizin und Praxis. 5th edition. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Meyer-Buchtela E. Tee-Rezepturen: Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte. Stuttgart, Germany: Deutscher Apotheker Verlag. 1999.

Montgomery SA (1999 a) Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. European Neuro-psychopharmacology 9 (3): 265-269. Montgomery SA (1999 b) The failure of placebo-controlled studies. European Neuropsychophar-macology 9 (3): 271-276.

Mulrow C.D., Williams J.W, Trivendi M.: Treatment of depression: newer pharmacotherapies. AHCPR publication no. 99-E014., 1999. Nickel, IC (1998) Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25-month study. Brit J Urol 81: 383-7-

Note for Guidance: Quality of Herbal Medicinal Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). EMEA/adhoc HMPWG/114/98 (July 1998).

O'Brien JT, Ballard CG: Drugs for Alzheimer's disease. Cholinesterase inhibitors have passed NICE'S hurdle. BMJ 2001; 325:123-124.

Pahlow M (1985) Heilpflanzen in der Apotheke. Informationen und Tips aus der Praxis. Dtsch Apoth Z 125: 2663-2664.

Rees L (2001) Integrated medicine. Imbues orthodox medicine with the values of complementary medicine. BMJ 322:119-20.

Schilcher H (1982) Gesund durch Kräuter-Tees. Möglichkeiten und Probleme der Arzneikräuter-Teezubereitungen. Apotheker-Journal, Heft 7: 36-39.

Schulz V (2000) The psychodynamic and pharmacodynamic effects of drugs: A differentiated evaluation of the efficacy of phytotherapy. Phytomed 7: 73-81.

Schulz V (2001) Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. Phytomed 8:152-160.

Schulz V (2002a) Clinical trials with Hypericum extracts in patients with depression - Results, comparisons, conclusions for therapy with antidepressant drugs. Phytomed 9: 468-474.

Schulz V (2002b) Therapie depressiver Störungen: Die Polit-Pharmakologen. Der Allgemeinarzt 2002:1363.

Schulz V (2003 a) Ginkgo extrakt or Cholinesterase inhibitors in patients with dementia: What clinical trials and guidelines fail to consider. Phytomed 10 Suppl IV: 74-79.

Schulz V (2003 b) Pflanzliche Arzneimittel und Evidenz basierte Medizin: Thesen zur Rationalität der Phytotherapie. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:1080-85

Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungsreport 2000. Springer, Berlin-Heidelberg-New York,pp 1-4; 714-742.

Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungsreport 2001. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1-4; 754-767-

Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungsreport 2002. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1-18; 652-659.

Taller JB (2003) Canada issues final Natural Health Products regulations. *HerbalGram* 60: 62-5.

Timothy B., Seidman S.N., Sysko R., Gould M. (2002): Placebo response in studies of major depression - variable, substantial, and growing. JAMA 287:1840-47.

Weihrauch TR, Gauler TC (1999) Placebo - Efficacy and adverse effects in controlled clinical trials. Arzneim-Forsch/Drug Res 49: 385-393.

Weiss RF (1991) Lehrbuch der Phytotherapie, 7th edition, Hippokrates, Stuttgart.

Westendorf J (1992) Pyrrolizidin Alakloids - General Discussion. In: De Smet PAGM, Keller K, Hansel R, Chandler RF (eds) Adverse effects of herbal drugs. Volume 1, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 193-214.4.

Wichtl M (Hrsg) (1989) Teedrogen. 2nd edition. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 10 and 26.

Wiedenfeld H, Lebada R, Kopp B (1995) Pyrrolizidinalkaloide im Huflattich. Dtsch Apoth Z 135: 1037-1046.

Withering W (1885) An Account of the Foxglove and Some of Its Medicinal Uses: with Practical Remarks on Dropsy and other Diseases. C. G. J. + J. Robinson, London, 1785. Reprinted in Med Class 2 (1937): 305-443.

2 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Çeviren:
Prof. Dr. Esra AKKOL

Bitkiler alemi, santral sinir sistemi (SSS) üzerinde uyarıcı ya da rahatlatıcı etkisi olan bileşikler ve bileşik karışımları ile doludur. Bu etkinin kimyasal olarak izole edilen güçlü etkili bir bileşik üzerinden gerçekleştiği durumlarda (morfin, kokain ya da atropin gibi), bitki ve preparatları genellikle fitoterapinin alanı dışında kabul edilir (Bkz. Bölüm 1.2). Kafein içeren bitkiler Bölüm 3.2.1.1'de ele alınmaktadır. SSS'ni etkileyen bu bitkilerin çoğu bitkisel sedatifler başlığı altında yer almaktadır. Ancak, son dönemdeki kontrollü terapötik araştırmalar psikotropik etkiye sahip tıbbi bitkilerin üçüne ve bu bitkilerden elde edilen fitoterapötiklere ilişkin son derece spesifik endikasyonlar ortaya koymuştur. Bu nedenle *Ginkgo biloba* (Mabet ağacı, Japon eriği) ekstresi kognitif yetmezliklerin semptomatik tedavisinde etkili nootropik bir bitkisel ilaç olarak kabul edilir (Hartmann ve Schulz, 1991; Schulz ve ark. 1997; Le Bars ve ark., 1997; Ernst ve Pittler, 1999; ESCOP, 2003). Sarı kantaron bitkisinden hazırlanan ekstrelerin hafif ve orta şiddetteki depresyon tedavisinde son derece etkili oldukları kanıtlanmış ve ağır depresyon durumlarında tedaviye katkılarının olduğu (Linde ve ark.,1996; Wong ve ark.1998; Kasper, 2001; Schulz, 2002), ve kava kökü (*Piper methysticum* köksapı) ekstrelerinin anksiyolitik etkili olduğu da belirlenmiştir (Volz ve Hänsel, 1994; Volz, 1997; Pittler ve Ernst, 2000).

Komisyon E tarafından 1984 ve 1985 yıllarında *Ginkgo* ve *Kava*'nın yanı sıra psikotropik bitkisel ilaçlara ilişkin bulgular da derlenmiştir. Komisyon mevcut veriler ışığında bu bitkilerin çoğu için benzer endikasyonlar bildirmiş, monografların neredeyse tamamında huzursuzluk semptomuna yer vermiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Bu nedenle, sarı kantaron için Tablo 2.1'de ifade edilen endikasyonlar da miadını doldurmuş durumdadır. Tablo 2.5 ve 2.6'da listelenen kontrollü çalışmaların hiçbirisinde sinirsel problemlerin tedavisinde sarı kantaronun alkollü ekstrelerinin sedatif etkileri teyit edilmemiştir, ancak orta ve ileri depresyon dâhil pek çok depresif duygudurum bozukluğunun tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır. 1997'den beri Alman Federal İlaç ve Tıbbi Cihaz Enstitüsü (The Fedaral Institute for Drugs and Medical Devices), sarı kantaron ile hazırlanan yeni ürünlerin çoğu için "hafif depresyon"u tek endikasyon olarak gösterirken kanıtlanmış etkinliği olan bazı spesifik ürünler için "hafif ila orta düzey depresif durumları" endikasyon olarak göstermiştir. Komisyon E 1994 yazında *Ginkgo* ekstreleri üzerine monograflar yayımlamıştır. Bu terapötik endikasyonlar Bölüm 2.1'de incelenmektedir.

Tablo 2.1.
Bundesanzeiger'de *(Alman Federal Gazetesi)* yayımlanma yılları ve Komisyon E monografılarına göre psikotropik etkili bitkisel ilaçların endikasyonları

Bitki	Yıl	Endikasyon
Şerbetçiotu	1984	Anksiyete ya da huzursuzluk gibi duygudurum bozuklukları, uyku bozuklukları
Kava	1990	Sinirsel anksiyete, gerginlik ve rahatsızlık
Lavanta	1984	Sinirsel bozukluklar, uykusuzluk, işlevsel üst abdominal şikâyetler
Oğul otu	1984	Sinirsel insomnia, işlevsel gastrointestinal şikâyetler
Çarkıfelek	1985	Sinirsel bozukluklar, hafif uykusuzluk, sinirsel gastrointestinal şikâyetler
Sarı kantaron	1984	Psikootonomik bozukluklar, depresyon, anksiyete ve/veya sinirsel bozukluklar
Kediotu	1985	Rahatsızlık, sinirsel uykusuzluk

Kaynak: Blumenthal ve ark.

2.1 Kognitif Yetmezlik Tedavisinde *Ginkgo*

2.1.1 Giriş

Atom bombası 6 Ağustos 1945 yılında Hiroshima'ya atıldığında bölgede bulunan bitki ve hayvan türlerinin hepsi ve tabiki *Ginkgo* ağaçları da yanmıştır. Hiroshima'nın merkezinde 1946 yılında ilk ortaya çıkan bitki, yeşil bir *Ginkgo* ağacı filizidir. Bu yeni bitki, kendi türünün tüm özelliklerini göstermiş ve tam olarak normal bir ağaç boyutunda gelişmiştir.

Sıra dışı koşullara dayanıklılık, yaklaşık 300 yıldır dünya üzerinde olduğu düşünülen *Ginkgo* ağacının karakteristik özelliğidir. Zararlı böceklere ve mikroorganizmalara olduğu gibi modern toplumların çevresel toksinlerine de dirençlidir. Genellikle Tokyo ve New York gibi yoğun trafiği olan büyük şehirlerde süs ağacı olarak yetiştirilmektedir. Mutajenik etkilere genetik açıdan dirençli olmaları, *Ginkgo* ağacının serbest radikal süpürücü etkiye sahip bazı bileşiklerinin varlığı ile ilişkili olabilir. Bu bileşiklerin varlığı, sonuç olarak *Ginkgo* ekstrelerinin farmakolojik ve terapötik özelliklerine yansımaktadır.

Ginkgo ağaçları buzul çağında Avrupa'da tükenmiştir. İlk olarak Alman Hekim ve Botanikçi Engelbert Kaempfer, bu ağaçtan Japonya ziyareti sonrasında Amoenitatum Exoticarum (Kaempfer, 1712) adlı eserinde bahsetmiştir. Avrupa'daki ilk *Ginkgo* ağacı Utrecht-Hollanda'da 1730 yılında dikilmiştir ve 1800 yılı itibariyle *Ginkgo* ağacı tüm Avrupa'ya yayılmıştır. Almanya'daki en eski *Ginkgo* ağacının (yaklaşık 200 yaşında) Kassel Kasabası yakınlarındaki Wilhelmshöhe Kalesi'nin bahçesinde olduğuna inanılmaktadır. Goethe, Heidelberg Kalesi'nin bahçesinde yaptığı yürüyüş sonrasında iki loblu olan *Ginkgo* yaprağı için *Ginkgo biloba* adlı bir şiir yazmıştır ve Wiemar'daki yazlığının yakınlarında da pek çok *Ginkgo* ağacı bulunmaktadır.

Ginkgo biloba (Mabet ağacı, Japon eriği)'nın Avrupa'da tıbbi bitki olarak herhangi bir geçmişi yoktur. *Ginkgo* tohumlarının terapötik amaçla kullanımı, Çin ve Doğu Asya'nın diğer bölgelerinde 2000 yıldır bilinmektedir ve geleneksel Çin tıbbında, *Ginkgo* yapraklarının pulmoner hastalıklar için kullanımı 1436'da Ming Hanedanı'na dayanmaktadır [Foster S. Ginkgo, Ginkgo biloba. Botanical Booklet Series No. 304. Austin, TX: American Botanical Council, 1996]. Geleneksel Çin Tıbbı'nda *Ginkgo*'nun temel kullanımı platelet aktive edici faktörü (PAF) inhibe edici özelliklerinden dolayı bronşial astım tedavisidir (Schmid ve Schmoll, 1994). Günümüzde Çin Tıbbı'nda *Ginkgo*'nun vazoaktif özelliklerine bağlı olarak yapraklarından hazırlanan ekstreler yara pansumanında kullanılmaktadır.

2.1.2 Botanik Tanım

Japon eriği (Şekil 2.1) erkek ve dişi çiçekleri farklı ağaçlarda olan iki evcikli bir ağaçtır. Ağaçlar 20-30 yaşına gelene kadar çiçeklenmezler. Genç ağaçlar dar gövdeli ve armuta benzerler, daha sonra geniş taç kısmı şekillenir ve yaklaşık 40 metreye varan yüksekliklere ulaşırlar. Çin, Kore ve Japonya'da çevreleri 10-20 metreyi bulan 1000 yaşından büyük *Ginkgo* ağaçları tespit edilmiştir.

Ginkgoaceae familyasının hayatta kalan son üyesi olan Japon eriği, bugün yaşayan herhangi bir başka bitki türü ile akraba değildir. *Ginkgo* ağacının yapraklarında diğer yaprak döken ağaçlara kıyasla, daha çok bazı eğreltiotlarına benzer, geniş yapraklı ağaçlarda görünen çapraz damarlanma ve orta şerit bulunmaz.

2.1.3 Ham Drog ve Ekstre

Ginkgo ekstreleri, *Ginkgo* ağacının kurutulmuş yapraklarından elde edilir. Bu yapraklar kültüre alınmış ya da doğal olarak yetişen ağaçlardan toplanabilir. Bitki Çin, Japonya, Kuzey ve Güney Kore'den ve Avrupa'daki (Güney Fransa) ve Kuzey Amerika'da geniş alanlarda kültüre alınmıştır. Yeni yaprakların çıkmasından hemen sonra, Mayıs ayında yapraklar yeşilken hasat edilen taze *Ginkgo* yapraklarında flavonoit glikozitleri en yüksek miktardadır (Sticher, 1993). Bu yapraklar, ağaca tırmanarak ya da ağaçtan kesilmiş dallardan toplanabilmektedir. Kültürü yapılan alanlarda yapraklar, geniş çalılar şeklinde ve budanmış olan ağaçlardan makinelerle hasat edilmektedir. Bu yapraklar kuruduğunda taze ağırlıklarının yaklaşık dörtte üçünü kaybeder. Yaprakların kuru kalmalarını sağlamak ve nem kaynaklı fermantasyonu önlemek için, kurutulan yapraklar geniş balyalar halinde sıkıştırılırlar.

Ginkgo ekstreleri, değirmende öğütülmüş olan yaprakların standart yöntemler kullanılarak polar solvanlarla ekstre edilmesi ile elde edilir. Ham bitki:ekstre oranı yaklaşık 4:1 olan bu ekstreler ve kuru yaprakların kendisi Almanya'da artık satılmamakta, ancak kuru yaprak materyali içeren preparatlar (çay, kapsül vb. gibi) ve basit ekstreler (1:10 etanollü tentürler gibi) Kuzey Amerika pazarında yer almaktadır.

Şekil 2.1. ▶ *Ginkgo biloba* dalı



Bu ürünlerin hiçbirisi klinik deneylerde kullanılan konsantre ve standardize preparatların fitoeşdeğeri değildir. Komisyon E tarafından Ağustos 1994'te yayımlanan monografta (Bundesanzeiger No.133) kabul edilebilir ekstreleri, bitki-ekstre oranı 35:1 ile 67:1 arası (ortalama:50:1) olan, aseton-su karışımı ile ekstre edilmiş ve sonrasında konsantre ya da izole bileşikler ilave edilmeksizin saflaştırılmış ekstreler olarak ifade edilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Standardizasyon süreci, ürünün dayanıklığını azaltan ya da aşırı toksikolojik risk doğuran istenmeyen bileşikleri-yağlar, mumlar, tanenler, proantosiyanidinler, biflavonoitler, ginkgol, ginkgolik asitler, proteinler ve mineraller- uzaklaştırmaktadır. Özellikle ginkgolik asitin alerjik yanıtları ve diğer toksik reaksiyonları arttırdığı gösterilmiştir (Becker ve Skipworth, 1995; Hausen, 1998; Jaggy ve Koch, 1997). Komisyon E (Blumenthal ve ark., 1998) ve Alman Farmakopesi'nin son monografı (DAB 2000), ilaç üretiminde kullanıma uygun olan ekstrelerin neredeyse hiç ginkgolik asit içermeyen (< 5 ppm) ekstreler olması gerektiğini önermektedir. Teknik literatürde, EGb 761 ve LI 1370 ekstrelerinin bu kriterleri karşılayan iki ekstre olduğu ifade edilmiştir.

2.1.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz ve Farmakokinetik

Komisyon E tarafından yayımlanan monografta *Ginkgo* ekstreleri için karakteristik özellikler aşağıda listelenmiştir: %22-27 flavonoit glikozitleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile belirlenen kersetin, kemferol ve izoramnetin ve molekül ağırlıkları M_r = 756.7 (kersetin glikozitleri) ve M_r = 740.7 (kemferol glikozitleri) olarak hesaplanan açilflavonoitler; %5-7 terpen laktonlar (%2.8-3-4 ginkgolid A, B ve C ve %2.6-3.2 bilobalid ve 5 ppm'den az ginkgolik asit). Analitik ve üretimle ilişkili değişimler de bu aralıklar dâhilindedir (Blumenthal ve ark., 1998).

Ekstrelerde bulunan diğer bileşikler hidroksikinürenik asit, şikimik asit, protokateşik asit, vanilik asit ve *p*-hidroksibenzoik asittir. Ana bileşiklerin kantitatif analizi için HPLC tekniği kullanılır. Ayrıca, gaz kromatografisi teknikleri de ginkgolidler ve bilobalidlerin analizi için kullanılmaktadır. Flavonoit glikozitleri, metanol ve hidroklorik asit ile kromatografik ayırımdan önce hidroliz edilir. Toksik ve alerjen olarak kabul edilen ginkgolik asitlerin konsantrasyonu için bir güvenli üst limit belirlenmiştir.

Ginkgo ekstrelerinin farmakokinetikleri hayvanlar ve insanlarda deneysel çalışmalarla incelenmiştir. Sıçanlarda radyoaktif işaretli ekstre EGb 761 ile gerçekleştirilen çalışmalarda %60 oranında absorpsiyon gözlenmiştir. EGb 761 ile yapılan klinik çalışmalarda mutlak biyoyararlılım ginkgolid A için %98-100, ginkgolid B için %79-93 ve bilobalid için en az %70 olarak bildirilmiştir (Hänsel ve ark., 1993; DeFeudis, 1998). Ginkgolid A ve B ile bilobalid, sıçanlara oral yolla (30, 55 ve 100 mg/kg) uygulandığında doz bağımlı olarak absorbe edilmiştir. En yüksek plazma düzeylerine (yaklaşık 100-400 ng/mL) 0.5-1 saat içinde ulaşmakta olup, plazma yarılanma süresi 1.7 ile 3 saat arasında değişmektedir (Biber ve Koch, 1999). Ginkgolid A ve B ile biobalid'in farmakokinetikleri 12 sağlıklı denekte oral ve parenteral olarak EGb 761'in uygulanması sonrasında test edilmiştir. Oral uygulama sonrasında ginkgolid A ve B'nin biyoyararlanımı sırasıyla %50 ve %88 olarak belirlenirken bilobalid'in biyoyararlanımı sadece %1 olarak belirlenmiştir. Plazma yarılanma süresi ginkgolid A için yaklaşık 10 saat, diğer ikisi için ise yaklaşık 4 saat; 48 saatlik üriner atım ginkgolid A için %72, diğer ikisi için ise %30-40 olarak tespit edilmiştir (Fourtillan ve ark.,1997). LI 1370 ekstresi ile gerçekleştirilen çalışmalarda 50 mg, 100 mg ve 300 mg kullanım sonrasında sağlıklı deneklerin plazma flavonoit seviyeleri doza bağlı bir artış sergilemiş ve 2-3 saat içerisinde maksimum düzeye ulaşmıştır (Nieder, 1991).

2.1.5 Hayvan Farmakolojisi, İnsan Farmakolojisi ve Toksikoloji

Ginkgo ekstrelerinin farmakolojik etkileri üzerine yaklaşık 300 bilimsel çalışma yayımlanmıştır (Oberpichler ve Krieglstein, 1992; Hänsel ve ark., 1993; Rupalla ve ark., 1995; DeFeudis, 1998). Bu çalışmaların çoğu EGb 761 ekstresi ile gerçekleştirilmiştir. Komisyon E'nin 1994 yılında yayımlanan monografında EGb 761'in deneysel olarak ortaya konan farmakolojik etkileri aşağıda listelemiştir:

- Özellikle beyin dokusunda hipoksi toleransını arttırır;
- Post-travmatik ya da toksin kaynaklı beyin ödeminin gelişimini engeller ve ödemin çözülmesini hızlandırır;

- Retinal ödemi ve retinal lezyonları azaltır;
- Yaşla ilişkili muskarinik kolin reseptörlerini ve α_2-adrenerjik reseptörleri inhibe eder; hipokampuste kolin alımını arttırır;
- Hafıza ve öğrenme kapasitesini arttırır ve bozulan dengenin yeniden sağlanmasına yardımcı olur, özellikle mikrosirkülasyon düzeyinde faaliyet gösterir;
- Kanın reolojik özelliklerini iyileştirir;
- Toksik, oksijen türevi serbest radikalleri yok eder;
- Platelet aktive edici faktörü (PAF) inhibe eder ve nöroprotektif etki gösterir (Blumenthal ve ark., 1998)

Diğer bitkisel ilaçlarda olduğu gibi *Ginkgo* ekstrelerinin de tüm ana bileşiklerinin terapötik etkinin tamamına katkı sağladıkları varsayılmaktadır. Ancak, bazı farmakolojik etkiler, spesifik bileşik grupları ile ilişkili olabilmektedir. Örneğin, ginkgo flavonoitleri (genellikle rutin türevleri) güçlü serbest radikal süpürücü etkiye sahiptirler. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalardan bilindiği üzere rutin, kapiller geçirgenliğin azaltılmasında etkilidir.

Ginkgolidler, PAF'ı inhibe eder. Farklı uyaranlara yanıt olarak memeli hücre membranlarında sentezlenen bir biyoregülatör olan PAF, farklı fizyolojik yanıtlara aracılık eder ve çok fazla miktarlara ulaştığında patofizyolojik süreçleri tetikleyebilir. Kanda platelet birikimini uyarır ve alerjik enflamatuvar süreçlerde kilit rol oynar. Beyin de dâhil olmak üzere farklı dokularda PAF reseptörleri tespit edilmiştir. PAF kaynaklı platelet birikiminin (örneğin infarkte bir alanın periferinde) iskemi bölgelerinde gerçekleştiği bilinmektedir. Kimyasal yapıları eşsiz olan ginkgolidler ve bilobalid, farklı farmakolojik deneylerde nöroprotektif etkiler göstermiştir (Braquet, 1988, 1989; Krieglstein ve ark., 1995).

Deneysel modeller üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar insanlar üzerinde gerçekleştirilen bir dizi farmakolojik çalışma ile desteklenmiştir. Itil ve arkadaşları (1998), 18 Alzheimer demans hastasında tek doz 40 mg takrin'in ve 240 mg *Ginkgo* ekstresinin etkilerini bilgisayar analizli EEG (CEEG) tekniğini kullanarak karşılaştırmıştır. Araştırmacılar, *Ginkgo* ekstresinin takrin (18'de 3) ile kıyaslandığında daha fazla hastanın (18'de 8) "tipik kognitif CEEG aktivatör profilleri" sergilediğini belirlemişlerdir. Rigney ve arkadaşları (1999), 120-300 mg *Ginkgo* ekstresinin sağlıklı deneklerde kognitif performans üzerindeki etkilerini, psikomotor deneylerle test ettikleri çoklu çapraz tasarımlı çift kör bir çalışmada araştırmışlardır. Araştırmacılar, özellikle hafıza performansında, gençlere kıyasla 50-59 yaş aralığındaki deneklerde doza bağlı olarak daha ön plana çıkan pozitif yanıtlar tespit etmişlerdir. Mix ve Crews (2000), 55-86 yaş arasındaki 40 sağlıklı denek üzerinde plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüştür. *Ginkgo* grubuna 6 hafta boyunca günde 180 mg *Ginkgo* ekstresi (EGb 761) verilmiştir. Yapılan üç nöropsikolojik testle, kognitif işleyiş üzerinde pozitif etkiler oluştuğu belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir izlem çalışmasında (Mix & Crews, 2002), günlük 180 mg *Ginkgo* ekstresinin (EGb 761) rutin hafıza işlevlerinde faydalı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Önceki dört çalışmanın aksine, 6 hafta boyunca 120 mg/gün EGb 761 kullanan 230 yaşlı denek (ortalama 69 yaş) üzerinde gerçekleştirilen randomize bir plasebo kontrollü çalışmada, plasebo ile kıyaslandığında kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir gelişme elde edilememiştir. Fakat, bu çalışmada *Ginkgo* uygulanan grupta kaplamalı tabletler kullanılırken plasebo grubunda jelatin kapsüller kullanıldığı için kör olarak seçilen grubun uygun olma-

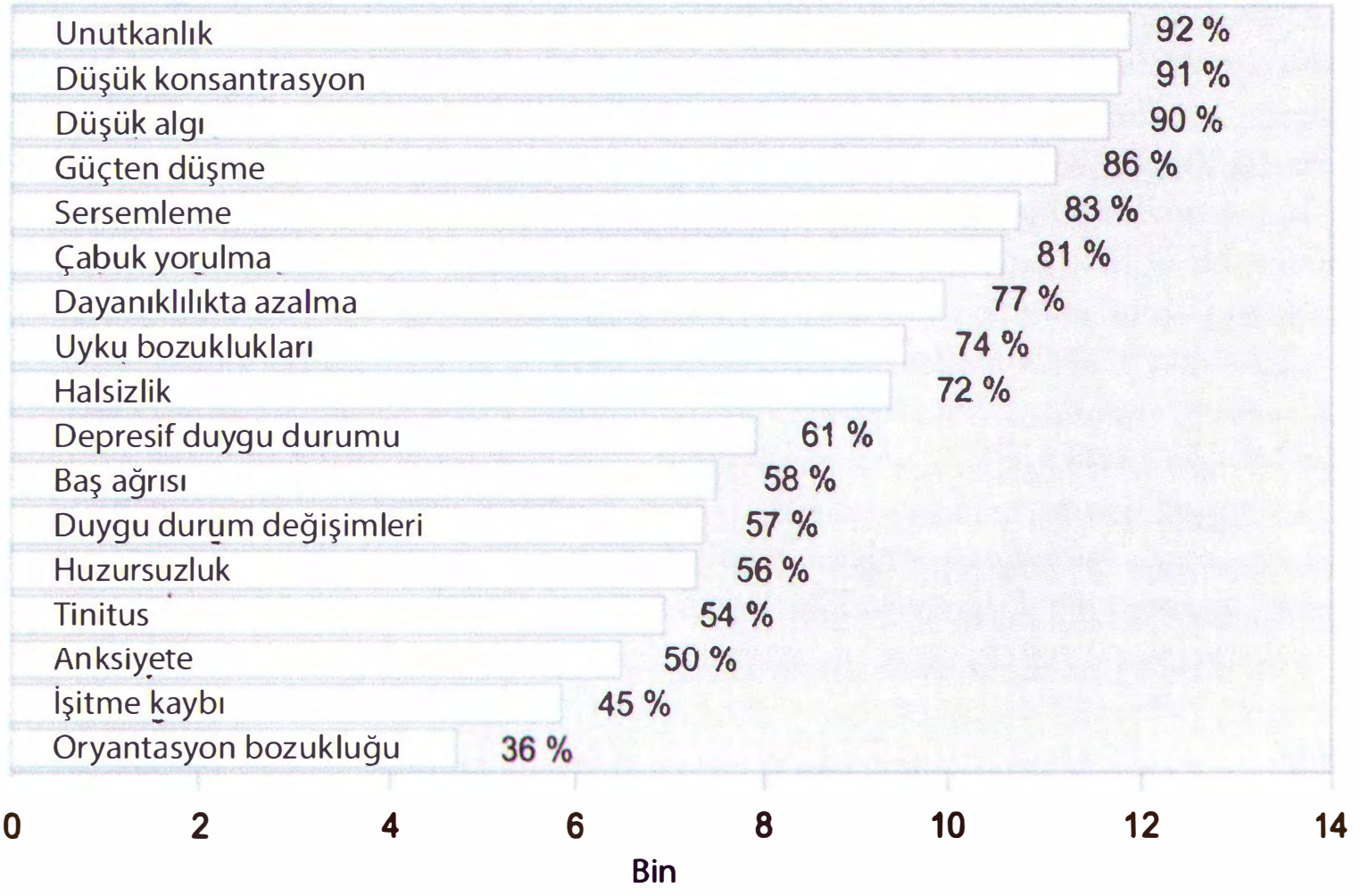
dığı görülmüştür (Solomon ve ark., 2002). Bir diğer açık, randomize çalışma 5028 sağlıklı ve yaşlı (ortalama 69 yaş) denek üzerinde gerçekleştirilmiş olup deneklerden 1000 tanesi 4 ay boyunca günlük olarak 120 mg *Ginkgo* ekstresi (LI 1370) kullanırken, kalan 4028 denek (kontrol grubu) ise herhangi bir anti-demans ilacı almamıştır. Denekler 0, 1, 3 ve 4. aylarda günlük yaşamlarındaki aktivitelerine dair kendi değerlendirmelerini içeren geçerliliği kanıtlanmış bir ölçekle değerlendirilmişlerdir. 4 aylık uygulama sonrasında *Ginkgo* ekstresi uygulanan grupta, günlük aktivitelerle başa çıkabilme bağlamında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Cockle ve ark., 2000).

Terapötik olarak uygulanan *Ginkgo* ekstrelerinin toksisitesi çok düşüktür. Farelerde gerçekleştirilen testlerde LD_{50} değeri günlük 7725 mg/kg (oral) ve 1100 mg/kg (intravenöz) olarak belirlenmiştir. Sıçanlarda akut LD_{50} değeri belirlenememiştir. Mutajenik, karsinojenik ve genotoksik etki testleri negatif olarak sonuçlanmıştır (Hänsel ve ark., 1993; Alaoni-Yonsseti, 1999; DeFeudis,1998; Alaoui-Youssefi, 1999).

2.1.6 Kognitif Yetmezliği Olan Hastalarda Klinik Etkinlik

Organik beyin sendromundan kaynaklanan kognitif yetmezliklerin semptomatik tedavisi, *Ginkgo* ekstrelerinin primer endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Kognitif yetmezliğin tek bir tanımı yoktur. Tıbbi terminolojide, yaşlanmayla birlikte gelişen damarlardaki daralmanın serebral kan akışında giderek ilerleyen azalmaya sebep olması ve bu durumun mental ve fiziksel işleyişte zayıflamaya neden olduğu şeklindeki etiyolojik hipotezi yansıtan daha eski bir terim olan serebral yetmezlikle büyük oranda eş anlamlıdır. Klinik bulgulardan bazıları bellek ve diğer kognitif işlevlerde bozulma, anksiyete ve depresyon gibi semptomlar, tinnitus, vertigo ve baş ağrısı gibi fiziksel şikâyetlerdir (Şekil 2.2). Daha eski bir etiyolojik terim olan serebrovasküler yetmezliğin kullanımı büyük oranda terk edilmiştir. Çünkü Alzheimer hastalığında ortaya çıkan benzer nöronal dejenerasyonun yaşlı hastalarda mental işleyişin bozulmasına daha sık neden olduğu ortaya konmuştur. Günümüzde serebral kortekste nörotransmitter asetilkolin eksikliği, Alzheimer tipi demans hastalarında oldukça uyumlu bir nörobiyolojik bulgu olarak kabul edilmektedir.

Santral sinir sistemi hastalıklarının klinik özellikleri; bellek, algı ve duygusal kontrol bozuklukları ile karakterize olan demans sendromuna karşılık gelmektedir. Hem DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Derneği, American Psychiatric Association, 1995) hem de WHO'nun (ICD 10, Alman Tıbbi Dokümantasyon ve Danışma Enstitüsü, German Institute for Medical Documentation and Information, 1994) uluslararası hastalık sınıflandırmasının 10. revizyonundaki genişletilmiş mental rahatsızlık sınıflandırmasında demans, birden fazla mental işlevin eşzamanlı olarak etkilendiği bir hastalık paterni olarak tarif edilmektedir. Önemli semptomlar hafıza, soyut düşünme ve konuşma gibi psikomotor işlevlerdeki bozulma olup, duygudurum, sosyal işleyiş ve kişilik değişimleri de mevcut olabilir. ICD 10'un tanımına göre demans tanısının birincil kriteri; birden çok alanı ve günlük yaşam aktivitelerini anlamlı derecede etkileyen bir seviyeye ulaşmış kognitif entelektüel bozukluk varlığıdır (Dilling ve ark.,1993).



Şekil 2.2. ▲ Demans (multienfarkt demans, Alzheimer demans, karma tür) tanısı alan 13565 hastada tipik semptomların sıklık dağılımı. Sonuçlar 1357 özel hekimle gerçekleştirilen bir ankete dayanmaktadır (Burkard ve Lehrl,1991).

Farmakolojik ve klinik etkilerine göre *Ginkgo* ekstresi 2000 yılından beri santral sinir sistemi üzerinde faaliyet gösteren ve kognitif performansı arttırmayı amaçlayan antidemans ilaçları altında ATC sınıfladırmasında yer almaktadır (ATC kodu No6DXo2). Nootropik ilaçlar için etki mekanizması henüz kesin olarak tespit edilememiştir. Genel olarak nootropik ilaçların, işlevsel olan sinir hücrelerini uyarma (adaptör kapasitesinin stabilizasyonu) ya da onları patolojik etkilerden koruma (nöroprotektif etkiler) özellikleri ile etki gösterdiği düşünülmektedir. Anti-demans ilaçların etki mekanizmasına yönelik bilgiler genel olarak hayvan deneylerine dayanmaktadır, çünkü bu tür biyokimyasal ve farmakodinamik araştırmaların insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi neredeyse imkansızdır (Kanowski, 1991; Oberpichler ve Krieglstein, 1992; Itil ve ark., 1996).

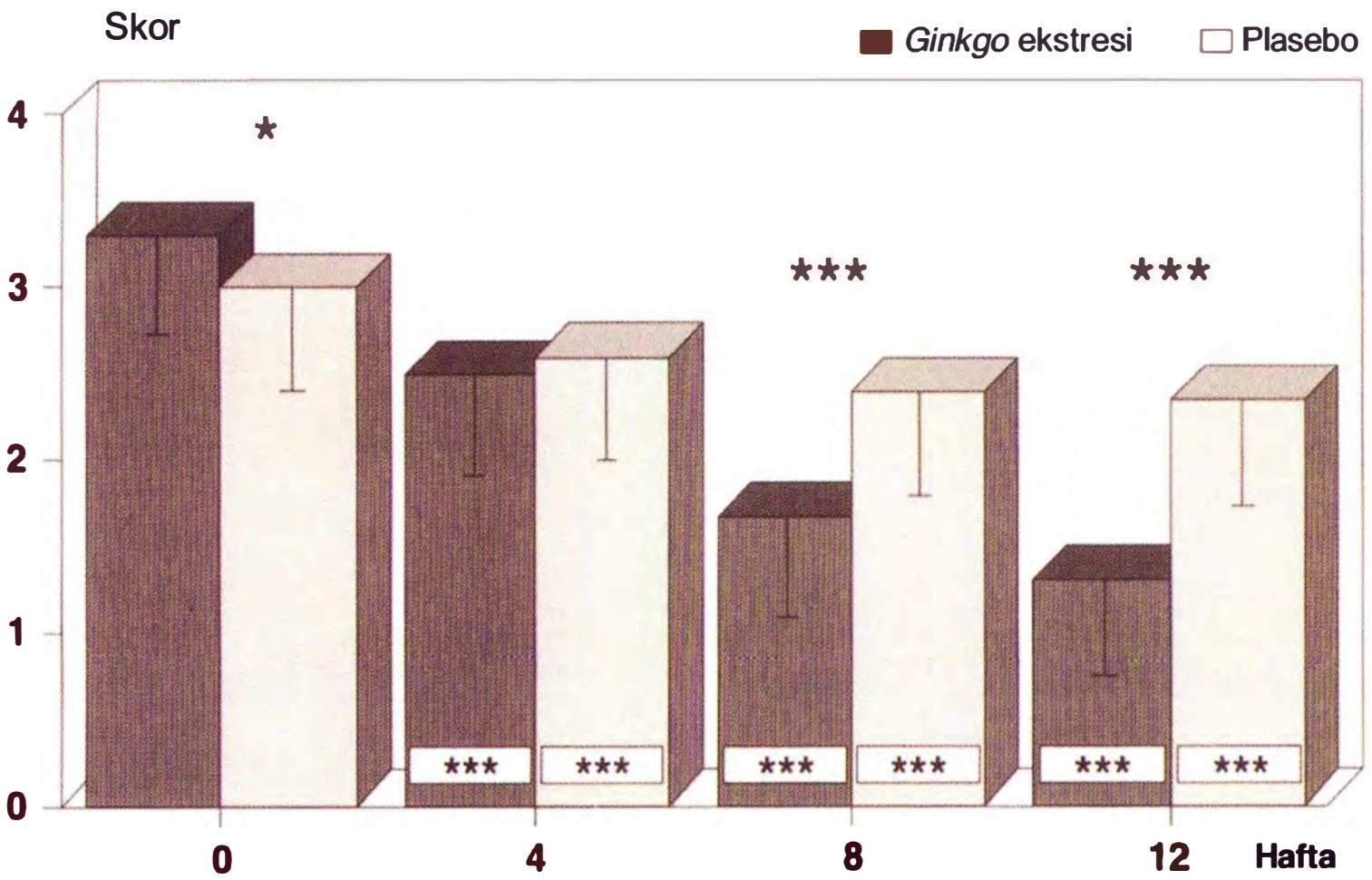
Nootropik ilaçların terapötik etkinliklerinin insanlarda test edilmesi anlamlı veriler ortaya çıkaracaktır ve en iyi denekler demans başlangıcındaki hastalardır. 1980'lerin sonunda kognitif işlevleri iyileştiren ilaçların test edilmesi için net bir standart ortaya konulamamıştır. Ayrıca, *Ginkgo*'nun standardize ekstrelerinin kognitif yetmezliği olan hastalarda kullanımı üzerine gerçekleştirilen 39 kontrollü klinik çalışmanın (Tablo 2.2) çoğu 1980'lerde gerçekleştirilmiştir (Kleijnen ve Knipschild, 1992a, b; Hopfenmüller, 1994; Volz ve Hänsel, 1994; Oken ve ark., 1998, Ernst ve Pittler, 1999; ESCOP, 2003). Bu çalışmaların etkinliğini değerlendirmede kullanılan kriter; tipik semptom ve şikayetlerdeki gelişme (Şekil 2.3) ve psikometrik testlerdeki performans iyileşmesidir.

Tablo 2.2.

Demans hastalarıyla gerçekleştirilen 40 kontrollü klinik çalışmanın sonuçları

Yıl	Yazar	Yöntem	Denek	Günlük Doz (mg)	Süre (Hafta)	Preparat
1975	Moreau	PDB	60	120	12	EGb 761
1976	Augustin	PDB	168	120	24	EGb761
1977	Israel	POS	48	240	8	EGb761
1978	Leroy	VDB	60	120	8	EGb761
1981	Dieli	PDB	40	120	8	EGb 761
1982	Eckmann	PDB	so	120	4	EGb 761
1982	Haan	vos	60	87.5	2	EGb 761
1982	Krauskopf	VDB	20	120	8	EGb761
1983	Pidoux	PDB	12	160	12	EGb761
1985	Geßner	VDB	60	120	12	EGb 761
1986	Hindmarch	PDB	8	120-160	tek doz	EGb 761
1986	Arrigo	PDB	80	120	6	EGb 761
1986	Weitbrecht	PDB	40	120	12	EGb761
1987	Israel	PDB	80	160	12	EGb 761
1987	Wesnes	PDB	54	120	12	EGb 761
1988	Halama	PDB	40	120	12	EGb 761
1989	Hofferberth	PDB	36	120	8	EGb761
1989	Vorberg	PDB	100	112	12	LI1370
1990	Eckmann	PDB	58	160	6	LI1370
1990	Gerhardt	VDB	80	120	6	EGb 761
1990	Schulz	PDB	77	150	12	LI1370
1990	Rabinovici	PDB	99	150	12	LI1370
1991	Brüchert	PDB	209	150	12	LI1370
1991	Schmidt	PDB	99	150	12	LI1370
1991	Halama	PDB	so	150	12	LII370
1991	Hartmann	PDB	45	150	12	LI1370
1991	Hofferberth	PDB	50	150	6	LII370
1991	Maier-Hauff	PDB	50	150	6	LII370
1991	Rai	PDB	27	120	24	EGb 761
1992	Gräßel	PDB	72	160	24	EGb 761
1992	Hörr	PDB	40	200	4	EGb761
1992	Ihl	PDB	20	240	12	EGb 761
1992	Hofferberth	PDB	40	240	12	EGb 761
1992	Michaelis	PDB	52	120	8	EGb 761
1994	Vesper	PDB	86	150	12	umo
1996	Kanowski	PDB	216	240	24	EGb761
1996	Haase	PDB	40	240(i.V.)	4	EGb 761
1997	Maurer	PDB	20	240	12	EGb 761
1997	LeBars	PDB	309	120	52	EGb761
2000	van Dongen	PDB	214	160-240	24	Egb761

Not: EGb 761 ekstresi bu çalışmaların 29'unda, LI 1370 ise 11'inde kullanılmıştır. Çalışmalara toplam 2909 hasta dahil edilmiştir. Doz genel olarak 120 ile 240 mg/gün arasında değişmiş, uygulama genel olarak 8 ile 12 hafta arasında sürmüştür (bu çalışmalara ilişkin değerlendirmeler ve orijinal alıntılar için kaynaklar Kleijnen ve Knipschild,1992; Volz ve Hänsel,1994; Hopfenmüller,1994; Kanowski 1996; ve LeBars,1997, Ernst ve Pittler,1999; ESCOP, 2003.) **Kısaltmalar: PDB** = Plasebo kontrollü çift kör çalışma; **POS** = Plasebo kontrollü açık çalışma; **VDB** = Sentetik nootropik ilaçlarla *Ginkgo* ekstresini karşılaştıran çift kör çalışma; **VOS** = Sentetik nootropik ilaçlarla *Ginkgo* ekstresini karşılaştıran açık çalışma.; **iv**= intra venöz



Şekil 2.3. ▲ Daha önceki çalışmalara benzer bireysel semptomların tipik derecelendirmesi. "Baş dönmesi" semptomunun derecesi. *Ginkgo* uygulanan hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı gelişme (***= $p<0.001$) için sekiz ila on iki haftalık tedavi gerekli görülmüştür (Vorberg ve ark.,1989).

Kognitif becerilerin psikometrik değerlendirmesi (hafıza, konsantrasyon, konuşma, yapılandırma yetileri, motor fonksiyon) **Standart:** *Alzheimer Hastalığı Değerlendirme* Ölçeği (AOAS-*cog)* **Gözlemciler: Psikologlar, ofis personelleri, hekimler**
Günlük yaşam aktiviteleri, sosyal davranış, bakım ihtiyaçları (kişisel bakım, giyinme, alışveriş, yeme, kendini yönlendirme, hareketlilik) **Örnek test:** *Akraba Derecelendirmeli Geriatrik Değerlendirme* Ölçeği *(GERRI ölçeği)* **Gözlemciler: Aile üyeleri ve bakıcılar**
Hekim Tarafından Hastanın Global Değerlendirmesi (kognitif beceriler, davranış, günlük yaşam aktiviteleri) **Örnek test:** *Klinik Global Değişim İzlenimi (CGI-C)* **Gözlemci: Hasta ve bakıcı ile görüşen hekim**

Şekil 2.4. ▲ Temmuz 1997 CPMP kılavuzları uyarınca anti-demans ilaçlarının etkinliğinin gösterilmesi (Lovestone ve ark.,1997).

1991'de Alman Federal Sağlık Ajansı (German Federal Health Agency) nootropik ilaçların etkinliğinin test edilmesi için yeni kriterler belirlemiştir (German Federal Health Agency, 1991). Temmuz 1997'de Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi (Committe for Proprietary Medicinal Products, CPMP) "Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz Notu"nda bu kriterleri uygulamıştır (Lovestone ve ark., 1997). Yeni kıla-

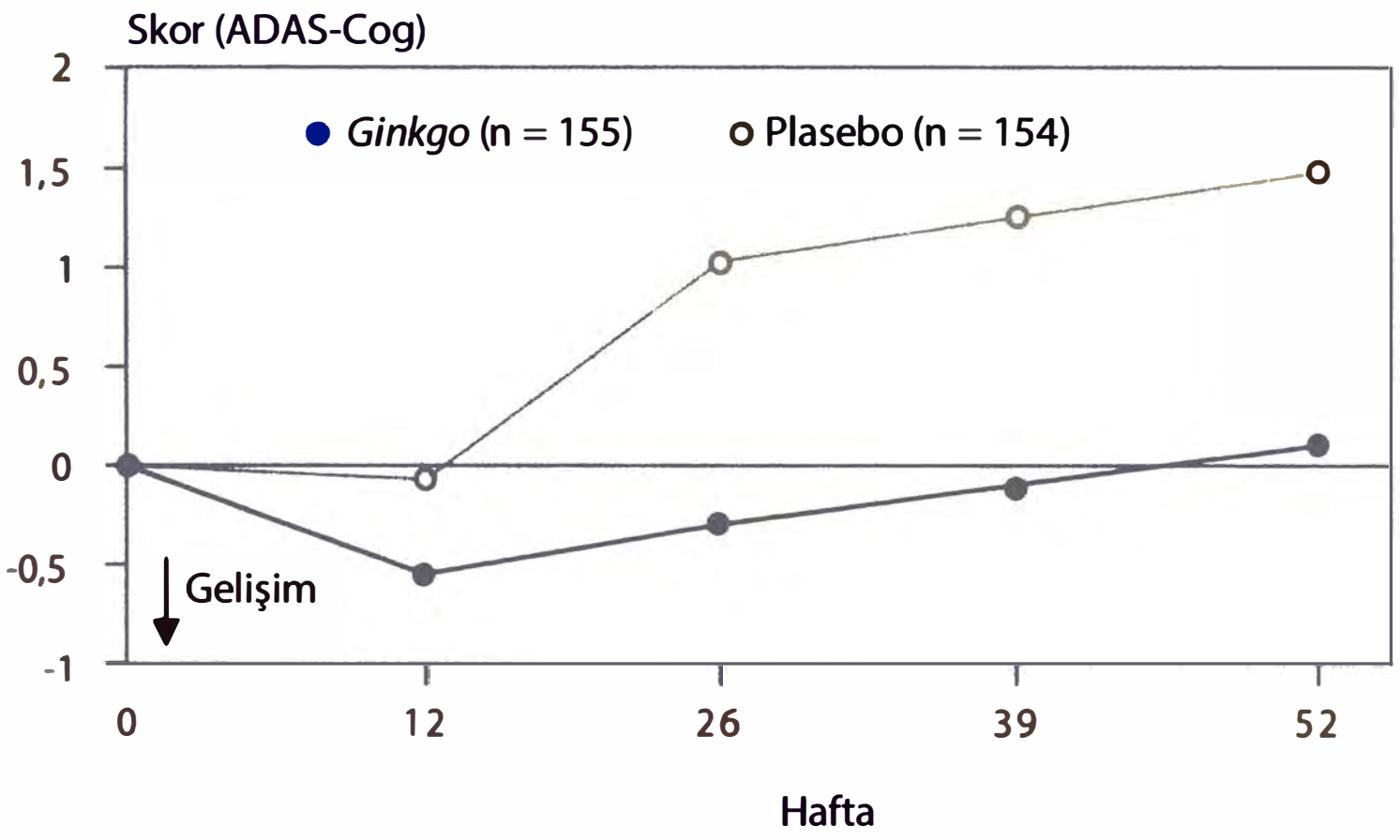
vuzlar, nootropik tedavinin demans semptomlarını iyileştirme ya da ilerlemesini erteleme gibi primer hedeflerin yanı sıra aynı zamanda günlük aktivitelerde işleyişi geliştirmesi ve hastanın bakım ihtiyaçlarını azaltması gerektiğini de ifade etmektedir. Bu kılavuzlar klinik testleri; Alzheimer'ın primer dejeneratif demans, vasküler demans ve bu ikisinin bir arada olduğu hastalarla sınırlandırmaktadır. Ayrıca etkinin üç farklı karşılıklı bağımsız gözlem düzeyinde gösterilmesini şart koşmaktadır (Şekil 2.4).

Demans farmakoterapisinde etkinliğin ortaya konabilmesi için bilişsel, günlük yaşam aktiviteleri ve genel klinik izlemde en az iki ya da üç testte gelişim sergilemesi gerekmektedir. Bu amaçla bir dizi psikometrik test yöntemi geliştirilmiş ve bahsi geçen üç seviyenin herbirine uygulanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ölçüm için sadece Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği'nin kognitif bölümü (ADAS-Cog) kullanılmaktadır (Ihl ve Weyer, 1993; Ihl, 2002). Bu ölçek 1 ile 70 arasında puanlandırılmaktadır (düşük puanlar daha iyidir). Tedavi edilmeyen Alzheimer hastalarının yıllık ilerlemesi 2-10 puan arasındadır. Çalışmalardaki hastaların taban skorları 20 ile 30 arasındadır. Bir dizi çalışmada 24 haftalık tedavi sırasında skorları 4 puan ya da üzerinde olan hastalar "tedaviye yanıt verenler" olarak sınıflandırılmıştır.

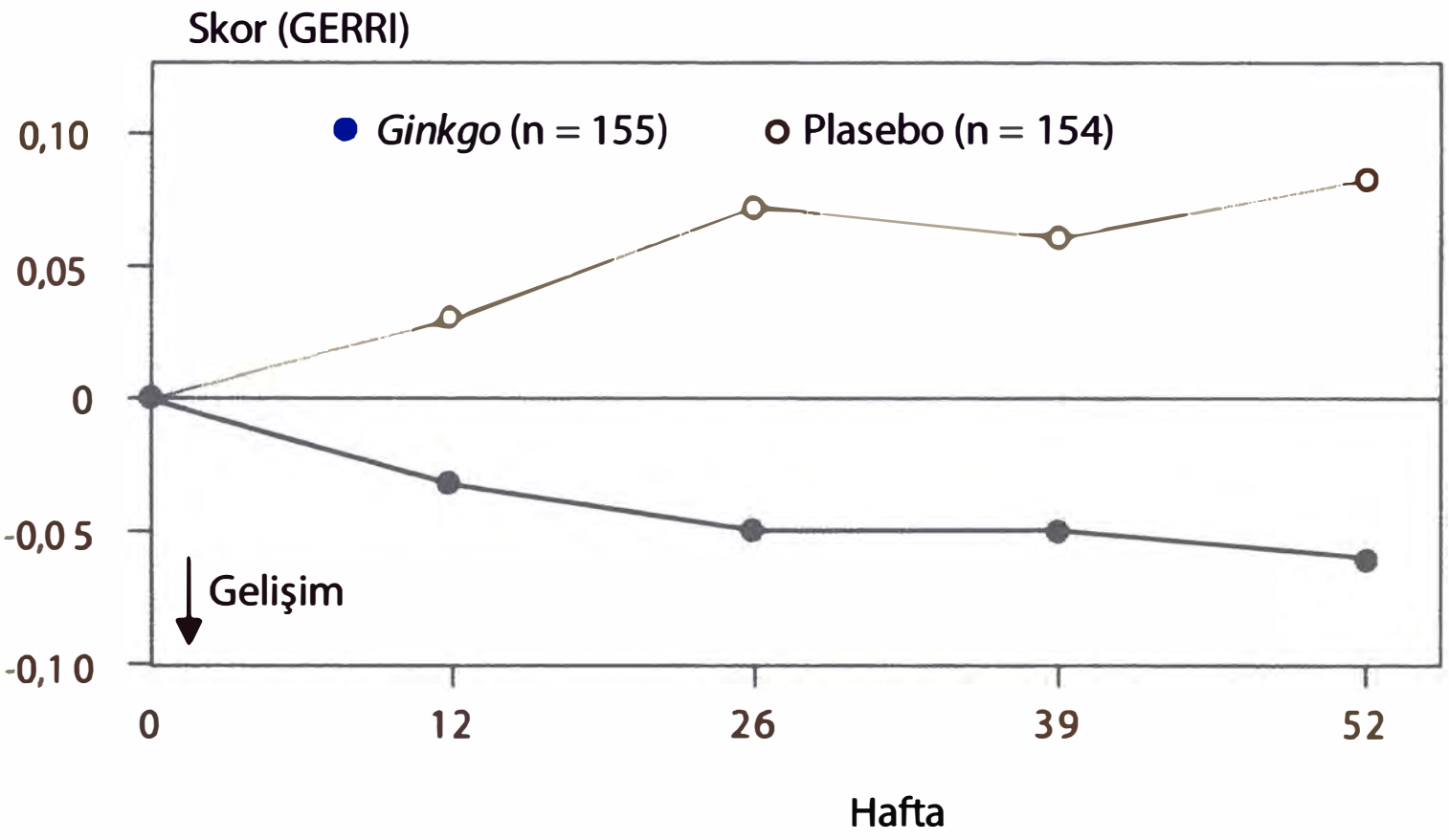
Tablo 2.2'de listelenen çalışmalardan ikisi (Kanowski ve ark., 1996; Le Bars ve ark., 1997), metodolojik açıdan nootropik ilaçlara dair bu yeni gereklilikleri karşılamaktadır. Örneğin, Le Bars ve arkadaşları (1997) tarafından gerçekleştirilen çalışma, ICD-10 tanı kriterlerini karşılayan 236 hafif ile orta şiddette Alzheimer türü demans hastası ve 73 vasküler demans hastası üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli, çift kör bir çalışmadır. 309 hastanın tamamı 52 haftalık süre boyunca uygulamaya alınmıştır ve bu süre zarfında *Ginkgo* uygulanan gruba günlük 120 mg EGb 761 ekstresi verilmiştir. Şekil 2.4'teki gözlem düzeylerine karşılık gelen üç doğrulanmış ölçek kullanılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Bunlar; günlük aktiviteler için Akraba Derecelendirmeli Geriatrik Değerlendirme Ölçeği (GERRI ölçeği), psikometrik test için Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği–Kognitif Altölçeği (ADAS-Cog) ve psikopatolojiyi değerlendirmek için Klinik Global Değişim İzlenimidir (CGIC).

26. ve özellikle 52. haftadaki sonuç değerlendirmeleri, *Gingko* ekstresi ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kazanımlar olduğunu göstermiştir. Günlük aktivitelerde (GERRI, Şek. 2.6) ve bilişsel işlevlerde (ADAS-Cog, Şekil 2.5) önemli iyileşmeler görülmüştür. Psikopatolojik değerlendirmede (CGIC) ise EGb ile plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bunun aynısı yan etkiler için de geçerlidir, ancak EGb alan hastaların gastrointestinal şikayet insidansının plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Alzheimer türü demans hastaları, GERRI ve ADAS-Cog testlerinde multienfarkt demans hastalarına oranla daha iyi gelişim göstermiştir. ADAS-Cog skorlarındaki gelişim derecesi sentetik nootropik ilaç olarak takrin kullanan hastalarda aynı tasarıma sahip olan ama önceki bir çalışmanın sonuçları ile benzerdir (Le Bars ve ark., 1997).

Kanowski ve arkadaşları (1996) ile Le Bars ve arkadaşları (1997, 2000) tarafından elde edilen sonuçlar bir diğer çalışmanın (van Dongen vc ark., 2000) sonuçlarını sorgulanır hale getirmiştir. Ancak, bu çalışmanın tasarımı anti-demans ilaçlar için geçerli olan CPMP test gerekliliklerini karşılamamıştır (Şekil 2.4). 1994 yılında başlatılan bu çalışma, emekli ve bakım evlerinde kalan 214 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalara aroma amacıyla konulan 2 mg kinin içeren plasebo tabletler ya da 240 mg veya 160 mg *Ginkgo* ekstresi verilmiştir (Knipschild ve ark., 1998).



Şekil 2.5. ▲ Şekil 2.4'teki kılavuzlar sonrasında tasarlanan bir çalışmanın sonuçları, *Ginkgo* uygulanan ve plasebo grubundaki hastaların Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği – Kognitif Altölçeği (ADAS-Cog) skorlarının karşılaştırılması. *Ginkgo* ekstresi alan hastalar 52 haftalık çalışma süresinde sabit bir kognitif performans düzeyini korurken plasebo grubu düşüş göstermiştir (artan ADAS-Cog skoru) ki bu durum hastalığın ilerlemesi nedeniyle beklenen bir sonuçtur. 52. haftada gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$) (Le Bars,1997).



Şekil 2.6. ▲ Şekil 2.5'teki aynı çalışmada Akraba Derecelendirmeli Geriatrik Değerlendirme Ölçeği (GERRI) kullanılarak günlük aktivite becerileri değerlendirilmiştir. GERRI skoru, *Ginkgo* uygulanan hastalarda düzelmiş, plasebo grubunda ise kötüleşmiştir. 26. ve 52. haftalarda gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$ ve $p<0.01$) (Le Bars,1997).

4. ve 12. haftalarda iki randomizasyon gerçekleşmiş, 24 haftalık çalışma süresinin sonunda sadece 123 hasta (79 *Ginkgo*, 44 plasebo) nihai değerlendirmeye kalabilmiştir. Çalışma grubunda hafif ila orta şiddette hastalar bulunmakla beraber demans ve yaşa bağlı hafıza bozukluğu olan hastalar olup olmadıkları açıklanmamıştır. Test yönteminde ADAS-Cog ölçeği kullanılmamıştır. Çalışmada, tedavi grupları ile tedavi düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak, bu sonuçların yorumlanması metodolojik problemler nedeniyle oldukça zor olmuştur (Le Bars, 2002).

Bu nedenle *Ginkgo* ekstresinin demans tedavisindeki terapötik etkinliği daha titiz çalışma tasarımlarıyla tespit edilmiştir. Fakat bu durum, daha önceki pek çok çalışmada elde edilen pozitif sonuçların önemini azaltmamaktadır (Tablo 2.2). Nootropik ilaçlar için yeni CPMP kılavuzlarına göre oluşturulan testin önceki çalışmalarda kullanılan daha basit protokollerle kıyaslandığında bazı sakıncaları bulunmaktadır. Örneğin, Şekil 2.4'teki kognitif düzeye karşılık gelen psikometrik testler minimal bir iş birliği düzeyi gerektirmektedir ve bu nedenle ağır olmayan, sadece hafif kognitif yetmezliği olan hastalarda uygulanabilirler. Ancak, nootropik ilaçla tedavi, kognitif egzersizden yarar görmeyen ağır kognitif sorunları olan hastalar için tek terapötik seçenektir. Daha eski çalışmalarda ağır kognitif yetmezliği olan hastalarda bile *Ginkgo* ekstrelerinin kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmaların çoğunda *Ginkgo* kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmış olduğundan, hafif ya da orta şiddetteki vakalar yerine daha ağır demans durumlarında *Ginkgo* ekstresi kullanımına yönelik denemelerde herhangi bir sakınca olmamalıdır.

2.1.7 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar

1994 tarihinde yayımlanan Komisyon E monografında Bölüm 2.1.3 ve 2.1.4'te standardize *Ginkgo* ekstreleri için aşağıdaki endikasyonlar tanımlanmıştır.

- Bellek bozukluğu, depresyon, vertigo, tinnitus ve baş ağrısı gibi temel semptomları taşıyan demans sendromlarında kapsamlı tedavi programının bir parçası olarak, organik beyin sendromundan kaynaklı yetmezliklerin semptomatik tedavisinde

  Birincil hedef grup; primer dejeneratif demans, vasküler demans ya da bu ikisini bir arada içeren hastalardaki demans sendromlarıdır.

  Not: *Ginkgo* ekstresi ile tedavi başlatılmadan önce hastanın semptomlarının spesifik bir tedavi gerektiren başka bir hastalıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirlenmelidir.
- Fiziksel tedaviye (özellikle ayakta egzersiz) ek olarak Fontaine Evre IIa ya da IIb periferik arter oklüziv hastalığı (PAOD, aralıklı topallama) olan hastalarda ağrısız yürüme mesafesinde iyileşme
- Vasküler ya da involüsyona bağlı vertigo ya da tinnitus (Blumenthal ve ark., 1998).

Ginkgo ekstresinin arteriyel okluzif hastalıkta kullanımı Bölüm 3.3.2'de tamamen ele alınmaktadır. Demansla ilişkisi olmayan vertigo ve tinnitus tedavisindeki etkinliği (Şekil 2.2) daha önceki sekiz çalışmada test edilmiş olup çoğunda pozitif sonuçlar bildirilmiştir (Hänsel ve ark.,1993 ve DeFeudis, 1998).

Nüfusun yaklaşık %10'unda ara sıra gelişen ve %1'inde yaşam kalitesini anlamlı şekilde etkileyen tinnitusun tedavisinde *Ginkgo*'nun potansiyel değeri özel ilgi görmektedir. Son dönemde ayakta bakılan 99 hastada gerçekleştirilen plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışma, bu endikasyon için *Ginkgo* ekstresinin terapötik etkinliğini teyit etmiştir (Morgens-

tern ve Biermann, 1997). Ancak 978 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, bu etkinlik teyit elde edilememiştir (Drews ve Davies, 2001). Randomize olarak yapılan beş incelemede, *Ginkgo* ekstresinin tinnitus tedavisindeki etkinliği onaylanmıştır, ancak analizin değeri metodolojik hatalar nedeniyle sınırlı görünmektedir (Ernst ve Stevinson, 1999). Komisyon E, tinnitusta *Ginkgo* kullanımını vasküler ve involüsyona bağlı tinnitus ile sınırlamaktadır.

ESCOP Monografında (ESCOP, 2003) yer alan endikasyonlar ve dozlar, Komisyon E tarafından ortaya konanlar ile büyük oranda aynıdır. Her iki monografta da günlük doz 2 ya da 3 ayrı doz halinde alınan 120-240 mg ham kuru ekstre şeklindedir. Etkinliğin ortaya konulduğu klinik çalışmaların (Tablo 2.2) çoğunda doz günlük 120-160 mg aralığındadır. Demans hastalarına en az 8 haftalık tedavi süresi önerilmekte (Bkz. Şekil 2.3) ve hastaların tedaviye devam etmesinin uygun olup olmadığının belirlenmesi için 3. ayda yeniden değerlendirilmeleri gerekmektedir. *Ginkgo*'nun tek kontrendikasyonu, *Ginkgo biloba* preparatlarına karşı rapor edilmiş olan hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Yan etkiler son derece nadir olup ve hafif gastrik rahatsızlık, baş ağrısı ya da alerjik cilt reaksiyonlarından oluşmaktadır (Table 2.3). Diğer ilaçlarla bilinen bir etkileşimi bulunmamaktadır.

Monograflarda ifade edilen tek kontrendikasyon, *Ginkgo* ekstresi preparatlarına aşırı duyarlılıktır. Nadiren vakalarda görülen yan etkiler hafif gastrointestinal rahatsızlık, baş ağrısı ya da alerjik cilt reaksiyonlarından oluşmaktadır. Literatürde *Ginkgo* içeren ürün alan hastalar arasında 7 hemoraji vakası bildirilmiştir (Rowin ve Lewis, 1996; Rosenblatt ve Mindel, 1997; Vale, 1998; Fessenden ve ark., 2001). Bu durumun ginkgolidlerin platelet aktive edici faktör üzerindeki antagonistik etkisinden (Braquet ve ark., 1988, 1989) kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Hemoraji ile *Ginkgo* kullanımı arasında kesin bir nedensel bağlantı kurulabilen herhangi bir vaka bulunmamaktadır. Kan sulandırıcı ilaçlar ile etkileşim potansiyeline dair bazı teorik kaygılara karşın insanlarda gerçekleştirilen etkileşim çalışmalarında aspirin ya da diğer fenprokumon tipi antikoagülanlarla etkileşime yönelik herhangi bir kanıt bulunmamıştır (Juretzek ve ark., 2002).

Tablo 2.3.

***Ginkgo* ekstresi LI 1370 (10815 hasta) ve farklı sentetik nootropik ilaçlarla (2141 hasta) 3 aylık tedavi süresinde yan etkilerin görülme sıklığı (Burkard ve Lehrl, 1991).**

Hastalar, yan etkiler	Sayı (%) LI1370	Sayı (%) diğer nootropik ilaçlar
Toplam Sayı	10.815 (%100)	**2141 (%100)**
- yan etkisiz	10.632 (%98.31)	2025 (%94.58)
- yan etkili	**183 (%1.69)**	**116 (%5.42)**
Bulantı	37 (%0.34)	16 (%0.75)
Baş ağrısı	**24** (%0.22)	**5** (%0.23)
Mide sorunları	15 (%0.14)	15 (%0.70)
Diyare	**15 (%0.14)**	**1 (%0.05)**
Alerji	10 (%0.09)	2 (%0.09)
Anksiyete, huzursuzluk	**8 (%0.07)**	**19** (%0.89)
Uyku bozuklukları	6 (%0.06)	11 (%0.51)
Diğer	**68 (%0.63)**	**47 (%2.20)**

2.1.8 Terapötik Önem

Günümüzde, Almanya'da tedavi gerektiren herhangi bir demans tipinden muzdarip yaklaşık 1 milyon insan bulunmaktadır. Tahminler 2030 yılına gelindiğinde bu rakamın ikiye katlanarak yaklaşık 2 milyona ulaşacağına işaret etmektedir (Bickel, 1997). ABD'de ise ilgili tarihte yaklaşık 9 milyon insanın Alzheimer demans hastası olacağı tahmin edilmektedir (Doody ve ark., 2001). Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri temel olarak pozitif takviye ve hastaların ve bakım verenlerinin danışmanlığı ile sınırlıdır. Kognitif egzersiz programları aslında bu hastaların çoğunda yarardan çok zarar vermektedir (Small ve ark., 1997). Hem Amerikan Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology) hem de İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (the British National Institute for Clinical Excellence) son dönemde Alzheimer demans hastalarında kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımını savunmaktadır (Doody ve ark., 2001; O'Brian ve Ballard, 2001). Alman Hekimler Birliği İlaç Komisyonu'nun (The Drug Commission of the Association of German Physicians, AkdÄ) görüşüne göre demansın farmakoterapisi "Henüz istenen etkinlik düzeyine ulaşamamıştır. Ancak tatmin edici tedavi seçeneklerinin henüz mevcut olmadığı diğer ciddi hastalıklarda olduğu gibi, demansta da hekimin küçük ilerlemeler ve rahatlamalar için mümkün olduğunca mücadele etmesi gerekir. Çünkü hastanın anti-demans ilacına yanıt verip vermeyeceğini ya da ne düzeyde yanıt vereceğini öngörememekteyiz" (AkdÄ, 2001) ifadesi yer almaktadır.

Son 30 yılda birçok ilaç demans tedavisi için test edilmiş ve kullanılmıştır. Farklı kategorilerdeki ilaçlar demansın patogenezine (azalan kan akışı, bozulan nöronların glikoz kullanımı ya da kalsiyum homeostazı, santral sinapslarda glutamat fazlalığı ya da asetilkolin yetersizliği) ilişkin sürekli değişen görüşleri yansıtmaktadır. Geçen on yıl içinde Alzheimer türü demansın santral sinapslardaki kolinerjik yetersizliğe dayandığı hipotezi, yeni bir ilaç sınıfı olan kolinesteraz (ChE) inhibitörlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Günümüzde, *Ginkgo* ekstresinin (EGb) sentetik rakipleri olarak ChE inhibitörleri olan takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bulunmaktadır. En güncel test kılavuzlarına uygun şekilde inceleme yapıldığında, anti-demans ilaçları zincirinin son halkası olan ChE inhibitörlerinin EGb de dâhil olmak üzere önceki nootropik ilaçlara oranla ciddi bir üstünlüğü bulunmaktadır (CPMP, 1997). Fakat bu durum, daha önceki klinik çalışmaların sonuçlarının anlamsız olduğu anlamına gelmemektedir. Ayrıca, güncel etkinlik testlerinin avantajı, ChE inhibitörleriyle daha kısa bir süre klinik deneyim sahibi olunmasının dezavantajı ile karşılaştırılmalıdır. Diğer yandan, bu ilaçların terapötik kullanımı için tolerans, hasta uyuncu ve tedavi maliyetleri gibi diğer kriterler de dikkate alınmalıdır.

Demans tedavisi üzerine resmi öneriler (AkdÄ, 2001; Doody ve ark., 2001; O'Brian ve Ballard, 2001) neredeyse tamamen son yıllardaki kontrollü çalışmalardan elde edilen istatistiksel etkinlik verilerine dayanmaktadır. Alman Hekimler Birliği İlaç Komisyonu, (The Drug Commission of the Association of German Physicians) demans tedavisi üzerine yaptıkları önerilerinde şu ifadeleri kullanmıştır: "Burada sunulan anti-demans ilaçlardan asetilkolinesteraz inhibitörleri, kanıtlanmış etkinlik açısından Alzheimer demans hastaları için kesinlikle ilk düşünülecek ilaçlar olmalıdır. Klinik çalışmalarda diğer ilaç gruplarının alternatif kullanımını destekleyecek çok az kanıt elde edilebilmiştir. Resmi onay, bireysel

yanıt ve tolerans; ilave kriterler olarak görülmelidir" (AkdÄ, 2001). AkdÄ, önerilerinin tamamen "kanıta dayalı etkinlik bakış açısı" temelinde yapıldığına dikkat çekmektedir. Ancak, ChE inhibitörlerinde görülen bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilerin sıklığı nedeniyle bu kanıt da şüphelidir (Schulz, 2003; ayrıca Bkz. Böl.1.5.4, paragraf 5). Ayrıca, ChE inhibitörlerinin kesilmesinin hemen ardından kognitif nüks gözlenmektedir. Geleneksel nootropik ilaçların, özellikle de *Ginkgo* ekstresinin hastaya bıraktırılmasının sonrasında bu durum çok daha düşük düzeyde gözlenmiştir (Rainer ve ark., 2001). Çoğu durumda, demans karşıtı ilaçlarla tedavinin, primer yanıt verenlerde bile hastanın ömrünün sonuna kadar sürdürülemeyeceğini düşündüğümüzde, bu durumun klinik açıdan önemli bir anlamlılığı bulunmaktadır.

Almanya'da bugüne kadar en yaygın şekilde reçetelendirilmiş anti-demans ürünler standardize *Ginkgo* ekstreleridir. Bu ürünler 30 yıldan uzun bir süredir hekimler tarafından reçetelenmektedir ve bugün de hastalar arasında yüksek bir kabul oranına sahiptir. Yan etki insidansı oldukça düşüktür (Tablo 2.3). Bunun aksine, nosebo etkileri dikkate alındığında, ChE inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların %20-70'inde tipik yan etkiler gözlenmiştir (Schulz, 2003). Bu kadar yüksek bir yüzde ise (eğer kendileri hekim değilse) hastaların veya aile üyelerinin, terapötik aralığın altında, daha tolere edilebilir bir düzeye düşürme eğiliminde olacakları anlamına gelmektedir.

Bir diğer problem de tedavi maliyetleridir. ChE inhibitörleri klinik olarak kanıtlanmış *Ginkgo* ekstrelerinden 3-6 kat daha pahalıdır. Basit bir hesap yapıldığında, ChE inhibitörlerine geçiş, hasta başına yıllık maliyete ortalama (optimum doz varsayımıyla) 1000 USD eklemektedir. 1 milyonluk bir nüfus dikkate alındığında sadece Almanya'daki toplam ilave ilaç maliyeti yılda 1 milyar USD'ye varabilecektir. Metodolojik bir nedenden kaynaklanabilecek ChE inhibitörlerinin nispeten küçük etkinlik avantajını ve plasebo etkisinin, bu endikasyon için ilacın kendisinin etkinliğinden daha önemli olabileceği olasılığını göz önüne aldığımızda bu mali yük kabul edilemez.

Tıbbi Bitkisel Ürün

Rote Liste 1998 (Kırmızı Liste-Alman PDR eşdeğeri)'de Rasyonel Fitoterapi'nin 1998 baskısında yer alan sayının iki katı yani toplam 16 adet konvansiyonel farmasötik *Ginkgo* preparatı yer almaktadır. Bu ürünlerin tamamı, aktif içerikleri açısından 1994 tarihli Komisyon E monograflarındaki spesifikasyonları karşılamaktadır. Beş *Ginkgo* ürünü şu anda Almanya'da en çok reçetelendirilen 100 tıbbi ilaç arasında yerini almış durumdadır (Ek).



Kaynakça

AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2002) Evidenzbasierte Therapie Leitlinien - Demenz. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutscher Ärztever lag, Cologne, pp 137-15i.

Alaoui-Youssefi A (1999) Antineoclastic effects of Ginkgo biloba extract (EGB 761) and some of its constituents in irradiated rats. Mutation Res 445: 99-104.

Becker LE, Skipworth GB (1975) Ginkgo-tree dermatitis, stomatitis and proctitis. JAMA 231: 1162-1163.

Biber A, Koch E (1999) Bioavailability of ginkgolides and bilobalide from extracts of Ginkgo biloba using GC/MP. Planta Med 65: 192-193.

Bickel H: Allgemeine Gerontopsychiatrie; Grundlagen des normalen und pathologischen Alterns. In Förstl H (eds.): Lehrbuch der Gerontopsychiatrie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1997: 1-15.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Braquet P (ed) (1988) Ginkgolides. Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives. Vol I.JR Prous Science, Barcelona.

Braquet P (ed) (1989) Ginkgolides. Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives. Vol II. JR Prous Science, Barcelona.

Brüchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P (1991) Wirksamkeit von LI 1370 bei älteren Patienten mit Hirnleistungsschwache. Munch Med Wschr 133 (Suppl 1): 9-14.

Bundesgesundheitsamt (1991) Empfehlungen zum Wirksamkeitsnachweis von Nootropika im Indikationsbereich "Demenz" (Phase III). Bundesgesundheitsblatt 7: 342-350.

Burkard G, Lehrl S (1991) Verhältnis von Demenzen vom Multiinfarkt-und vom Alzheimertyp in ärztlichen Praxen. Munch Med Wschr 133 (Suppl.1): 38-43.

Cockle SM, Kimber S, Hindmarch I (2000) The effects of *Ginkgo biloba* extract (Lh370) supplementation on activities of daily living in free-living older volunteers: a questionnaire survey. Hum Psychopharmacol Clin Exp 15: 227-235.

CPMP - Committee für Proprietary Medicinal Products (1997) Note for Guidance on Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. London, September 1997, CPMP/EWP/ 553/95.

DAB. *Deutsches Arzneibuch* (DAB Ergänzungslieferung 2000). Stuttgart, Germany: Deutscher Apotheker Verlag. 2000.

DeFeudis FV (1998) Ginkgo Biloba Extract (EGb 761): From Chemistry to the Clinic. Ullstein Medical, Wiesbaden.

Deutsches Institut fur medizinische Dokumentation und Information (ed) (1994) ICD-10. Internationale und statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsproble me. 10. Revision. Bd L Urban + Schwarzenberg, Munich Vienna Baltimore.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: ICD-10; Internationale Klassifikation psychischer Störun gen. Verlag Hans Huber, Bern, 1993.

Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al.: Practice parameter: Management of dementia (an evidence based review). Neurology 2001; 56: 1154-66.

Drews S, Davies E (2001) Effectiveness of *Ginkgo biloba* in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. BMJ 322: 73-75.

Dutta-Roy AK (1999) Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on human platelet aggregation. Platelets 10: 298-305

Ernst E, Pittler MH (1999) Ginkgo biloba for dementia. A systematic reviews of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Drug Invest 17: 301-308.

Ernst E, Stevinson C (1999) *Ginkgo biloba* for tinnitus: a review. Clin Otolaryngol 24: 164-7. ESCOP (2003) Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Folium ginkgo - Ginkgo leaf. Thieme Stuttgart New York, 2003.

Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L (2001) Ginkgo biloba: A case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparascopic cholecystectomy.Am Surg 67: 33-35.

Fourtillan JB, Brisson AM, Girault J et al. (1997) Proprietes pharmacocinetiques du Bilobalide et des Ginkgolides A et B chez le sujet sain apres administrations intraveineuses et orales d'ex trait de Ginkgo biloba (EGb 761). Therapie 50:137.

Haase A, Halama P, Hörr R (1996) Wirksamkeit kurzdauernder Infusionsbehandlungen mit Ginkgo biloba-Spezialextakt EGb 761 bei Demenz vom vaskulären und Alzheimer-Typ. Z Gerontol Geriat 29: 302-309.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (eds) (1993) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th edition, Drogen E-0. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York: 268-292.

Hartmann A, Schulz V (Hrsg) (1991) Ginkgo biloba: Aktuelle Forschungsergebnisse 1990/91. Münch Med Wschr 133: S1-S64.

Hausen BM (1998) The sensitizing capacity of ginkgolic acids in guinea pigs. American Journal of Contact Dermatitis 9: 146-148.

Hopfenmüller W (1994) Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines Ginkgo biloba-Spezial extraktes. Metaanalyse von 11klinischen Studien bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen im Alter. Arzneim Forsch/Drug Res 44: 1005-1013.

Ihl R, Weyer G: Die Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). Weinheim: Beltz Test, 1993.

Ihl R: Demenzerkrankungen - Was bringen die neuen Antidementiva? MMW - Fortschr Med 2002;144: 424-429.

Itil TM, Eralp E, Ahmed I, Kunitz A and Itil KZ (1998) The pharmacological effects of ginkgo bilo ba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. Psychopharmacol Bull 34:391-7.

Itil TM, Eralp E, Tsambis E, Itil K, Stein U (1996) Central nervous system effects of Ginkgo biloba, a plant extract. Am J Therap 3: 63-n

Jaggy H, Koch E (1997) Chemistry and biology of alkylphenols from Ginkgo biloba L. Pharmazie 52: 735-738.

Juretzek W, Kaddour HH, Hahs M (1002) Blutungsgefahr unter Ginkgo? Der Hausarzt 39/19: 76-78.

Kanowski S (1991) Klinischer Wirksamkeitsnachweis bei Nootropika. Münch Med Wschr 133: S5-S8.

Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Hörr R (1996) Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. Pharmacopsychiatry 4: 149-158.

Kasper S (1001) *Hypericum perforatum* - a review of clinical studies. Pharmacopsychiatry 34 Suppl 1. S51-S55.

Kaempfer E (1712) Amoenitarum Exoticarum. Fasciculi V, Rerum Persicarum Ulterioris Asiae. Henrici Wilhelmini Mayeri, Aulae Lippiacae Typographi, 1712.

Kleijnen J, Knipschild P (1992 a) Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. Br J Clin Pharmac 34: 352-358.

Kleijnen J, Knipschild P (1992 b) Ginkgo biloba. Lancet: 1136-1139.

Krieglstein J,Ausmeier F, El-Abhar H, Lippert K, Welsch M, Rupalla K, Henrich-Noack P (1995) Eur J Pharm Sci 3: 39-48.

Le Bars PL (1002) Conflicting results on ginkgo research. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 9: 19-20.

Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ (2000) A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 11: 230-237.

LeBars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF (1997) A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA 278: 1327-1332.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls M, Weidenhammer W, Melchart D (1996) St. John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. Br Med J 313: 253-258.8.

Lovestone S, Graham N, Howard R (1997) Guidelines on drug treatment for Alzheimer's disease. Lancet 350: 232-233.

Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L (1997) Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. J Psychiat Res 31: 645-655.

Mix JA, Crews WD (2000) An examination of the efficacy of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 on the neurophysiologic functioning of cognitively intact older adults. J Alternative Complementary Medicine 6: 219-229.

Mix JA, Crews WD (1002) A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. Hum Psychopharmacol Clin Exp 17:267-n.

Morgenstern C, Biermann E (1997) Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761 in der Behandlung des Tinnitus aurium. Fortschritte der Medizin 115: 7-11.

Müller WE, Kasper S (ed) (1997) Hypericum extract (LI 160) as an herbal antidepressant. Pharmacopsychiat 30 (suppl II): 71-134.

Nieder M (1991) Pharmakokinetik der Ginkgo-Flavonole im Plasma. Münch Med Wschr 133: S61-S62.

O'Brien JT, Ballard CG: Drugs for Alzheimer's disease. Chilinesterase inhibitors have passed NICE's hurdle. BMJ 2001; 325: 123-124.

Oberpichler-Schwenk H, Krieglstein J (1992) Pharmakologische Wirkungen von Ginkgo-biloba Extrakt und -Inhaltsstoffen. Pharmazie in unserer Zeit 21: 224-235.

Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA (1998) The efficacy of *Ginkgo boloba* on cognitive function in Alzheimer's disease. Arch Neurol 55: 1409-15.

Pittler MH, Ernst, E (2000) Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. J Clin Pharmacol 20: 84-89.

Rainer M, Mucke HAM, Krülger-Rainer C, Kraxberger E, Haushofer M, Jellinger KA: Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinersterase inhibitors versus nootropics. J Neural Transm 2001; 108: 1327-33.

Rigney U, Kimber s, Hindmarch I(1999) The effects of acute doses of standardized ginkgo boloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers. Pytotherapy Res 13: 408-415

Rosenblatt M, Mindel J (1997) Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. N Engl J Med 336: 1108.

Rowin J, Lewis SL (1996) Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. Neurology 46: 1775-1776.

Rupalla K, Oberpichler-Schwenk H, Krieglstein J (1995) Neuroprotektive Wirkungen des Ginkgo biloba-Extrakts und seiner Inhaltsstoffe. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 17-27.

Schmid M, Schmoll H (Hrsg) (1994) Ginkgo. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. Schulz V (1002) Clinical trials with Hypericum extracts in patients with depression - Results, comparisons, conclusions for therapy with antidepressant drugs. Phytomed 9: 468-474.

Schulz V (1003) Ginkgo extract or cholinesterase inhibitors in patients with dementia: what clinical trials and guidelines fail to consider. Phytomedicine 10 Suppl IV: 74-79.

Schulz V, Hübner WD, Ploch M (1997) Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. Phytomedicine 4: 379-387.

Small GW, Rabins PV, Barry PP et al.: Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA 1997; 278: 1363-71.

Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R (2002) Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA 288: 835-840.

Sticher O (1993) Ginkgo biloba - Ein modernes pflanzliches Arzneimittel. Vierteljahresschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich 138/3: 125-168.8.

Vale S (1998) Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. Lancet 352: 36.

Vesper J, Hänsgen KD (1994) Efficacy of Ginkgo Biloba in 90 Outpatients with Cerebral Insufficiency Caused by Old Age. Phytomedicine 1: 9-16.

Volz HP (1997) Kava-Kava und Kavain: Pflanzliches Anxiolytikum, Eine kristische Analyse der klinischen Studien. Münch med Wschr 139: 42-46.

Volz HP, Hänsel R (1994) Ginkgo biloba - Grundlagen und Anwendung in der Psychiatrie. Psychopharmakotherapie 1: 70-76.6.

Vorberg G, Schenk N, Schmidt U (1989) Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-Extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz. Herz + GefaBe 9: 396-401.

Wong AHC, Smith M, Boon HS (1998) Herbal remedies in psychiatric practice. Arch Gen Psychiatry 55: 1033-1044.

2.2 Bir Antidepresan Olarak Sarı Kantaron

2.2.1 Giriş

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum,* St. John's Wort) bitkisi (Şekil 2.7), 2000 yıldan uzun bir süredir bitkisel ürün olarak kullanılmaktadır. Paracelsus bile psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımından bahsetmiştir (Czygan, 1993). Alman Şair ve Hekim Justinus Kerner (1786-1862), 9. yüzyılın başlarında duygudurum bozukluklarının tedavisinde sarı kantaron bitkisinin kullanıldığını bildirmiştir (Engelhardt, 1962).

İlaç odaklı bilimsel çalışmaların ivme kazanması ile sarı kantaron bitkisinin psikotropik ilaç olarak kullanımı neredeyse tamamen unutulmuştur. Tam bir asır sonrasında yeniden sarı kantaronun başarılı bir şekilde depresyon tedavisinde kullanıldığına ilişkin bildiriler yayımlanmaya başlamıştır (Daniel, 1939).

Eski Alman Federal Sağlık Ajansı'nda (German Federal Health Agency) 12 yıllık aktivitesi sırasında Komisyon E'nin yayımladığı ilk bitkisel monograflardan biri, Sarı kantaron bitkisine aittir. Bu monograf 5 Aralık 1984 tarihinde Bundesanzeiger'de yayımlanmış ve Amerikan Botanik Konseyi (American Botanical Council) tarafından tüm diğer Komisyon E monografları ile birlikte tercüme edilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). O tarihte mevcut bilgilere dayanarak komisyon tarafından sarı kantaronun endikasyonu depresif duygudurum bozukluğu olarak bildirilmiş, psikootonomik bozukluklar ve anksiyete ve/veya sinirsel huzursuzluk için özel referanslar verilmiştir. Sonraki 10 yıl boyunca sarı kantaron bitkisinin endikasyonlarını daha kesin şekilde tanımlayan klinik ve farmakolojik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Orjinal Alman çalışmaları; *Nervenheilkunde* (12/1993: ss. 268-366; 23 makale), *Geriatric Psychiatry and Neurology* (7/1994: ss. 1-68; 17 makale) ve *Pharmacopsychiatry* (30/1997: ss. 71-134,12 makale; 31/1998: pp.1-6o, 8 makale; 34/2001:ss. 1-156, 31 makale) dâhil olmak üzere bir çok profesyonel dergide yayımlanmıştır. Günümüzde sarı kantaron bitkisinin alkollü ekstreleri bitkisel antidepresan kategorisinde sınıflandırılmaktadır.

2.2.2 Botanik Tanımlama

Hypericum cinsi dünyanın her yerinde geniş yayılış gösterir ve bilinen 378 türü bulunmaktadır. 1986 tarihli Alman İlaç Kodeksi (Deutscher Arzneimittel-Codex) *Hypericum perforatum*'u ham droğun elde edildiği tür olarak tanımlamaktadır. Sarı kantaron bitkisi yaklaşık 60 cm boyunda yetişen otsu bir bitkidir. Sarı renkli, yıldız şekilli çiçekleri ile çok sayıda uzun stamenleri ve karşılıklı şeffaf noktacıklar halinde yağ guddeleri olan yaprakları bulunmaktadır. Sarı kantaronu diğerlerinden ayıran özellik dal kısmında karakteristik, uzunlamasına yerleşimli çıkıntılarının olmasıdır. Sarı kantaron genel olarak Avrupa, Asya, Kuzey Amerika ve Güney Amerika'nın büyük bir kısımında kuru ve güneşli bölgelerde yetişir. Yol kenarlarında, demiryolu bentlerinde ve açık alanlarda bulunur. Yaprak mezofili bitki tarafından salgılanan yüksek düzeyde uçucu yağla dolu küre şeklinde salgı bezleri içerir. Yapraklar ışığa karşı tuttulduğunda delikli bir görüntü yaratan sayısız şeffaf nokta görülür, bu nedenle de botanik adı *perforatum*'dur (Hänsel ve ark., 1993).



Şekil 2.7. ▲ Kültüre alınmış sarı kantaron bitkisi (*Hypericum perforatum*), tam hasat öncesi.

2.2.3 Ham Drog ve Ekstre

Geçmiş yıllarda sarı kantaron genellikle doğal olarak yetişirdi, ancak günümüzde bu bitkinin büyük bir kısmı kontrollü tarım yoluyla yetiştirilmektedir (Almanya, Polonya ve Güney Amerika). Tıbbi amaçla kullanılacak olan bitkiler, çiçekli dönemde hasat edilmelidir. Hasat edilen materyal derhal kurutulmalı ancak salgı bezlerinin içeriği korunmalıdır. Kurutma sıcaklığı 30-40°C'yi aşmamalıdır. Sarı kantaronun ana bileşikleri (Bkz. Böl. 2.2.4) en yoğun olarak tomurcuklarda, çiçeklerde ve yapraklarda bulunur. Bu nedenle de ekstrelerin farmasötik ve terapötik kalitesi orjinal bitkisel materyalin kalitesi ile doğrudan ilişkilidir. İlaç üretimindeki kalite testleri ham drog ya da ekstredeki hiperisinin kantitatif ölçümü ile gerçekleştirilir; düşük kalitede olanlar belirlenerek ayrılır.

Sarı kantarondan hazırlanan anti-depresan ürünlerin tümü, genellikle 4:1 ile 7:1 aralığında bitki:ekstre oranına sahip alkollü ekstrelerden hareketle hazırlanmaktadır. Bugüne kadar depresyon ve diğer semptomlar için terapötik etkinliğin klinik kanıtları sadece solvan olarak metanol ya da etanol kullanılan ürünler için ortaya konmuştur. Elde edilen veriler, kuru bitkinin %20-40 sulu metanol ile ekstre edilmesi durumunda ana bileşiklerin en yüksek oranda ekstre edilebildiğini göstermiştir. Ekstraksiyon işleminin tedrici olarak 60-80°C'ye yükseltilen sıcaklıklarda ve karanlıkta gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Niesel, 1992; Wagner ve Bladt, 1993).

2.2.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz, Farmakokinetik

Sarı kantaron tomurcuğu ya da çiçeği parmaklar arasında ovulduğunda bitkinin belirli bileşiklerinden dolayı (naftodiantron grubu olan hiperisin, protohiperisin, protopsödohiperisin ve siklopsödohiperisin) hemen kırmızı-mor arasında bir renk açığa çıkar. Kuru bitki parçaları bu bileşikleri ortalama %0.01 oranında içerir, ancak ekstrelerde bu oran yaklaşık %0.2-0.3 arasındadır. Ekstrelerin mevcut kalitatif ve kantitatif standartları karşıladığını tespit etmede güvenilir bulunan tek analitik metot HPLC'dir (Bkz. Şekil1.3). Hayvan deneyleri, hiperisin grubu bileşiklerin ekstrenin antidepresan aktivitesine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür (Butterweck ve ark.,1998). Hiperisinler ayrıca güvenlik açısından da önemlidir, çünkü hiperisinler yüksek dozda açık tenli bireylerde ışığa duyarlılığa neden olabilmektedir (Bkz. Böl. 2.2.5).

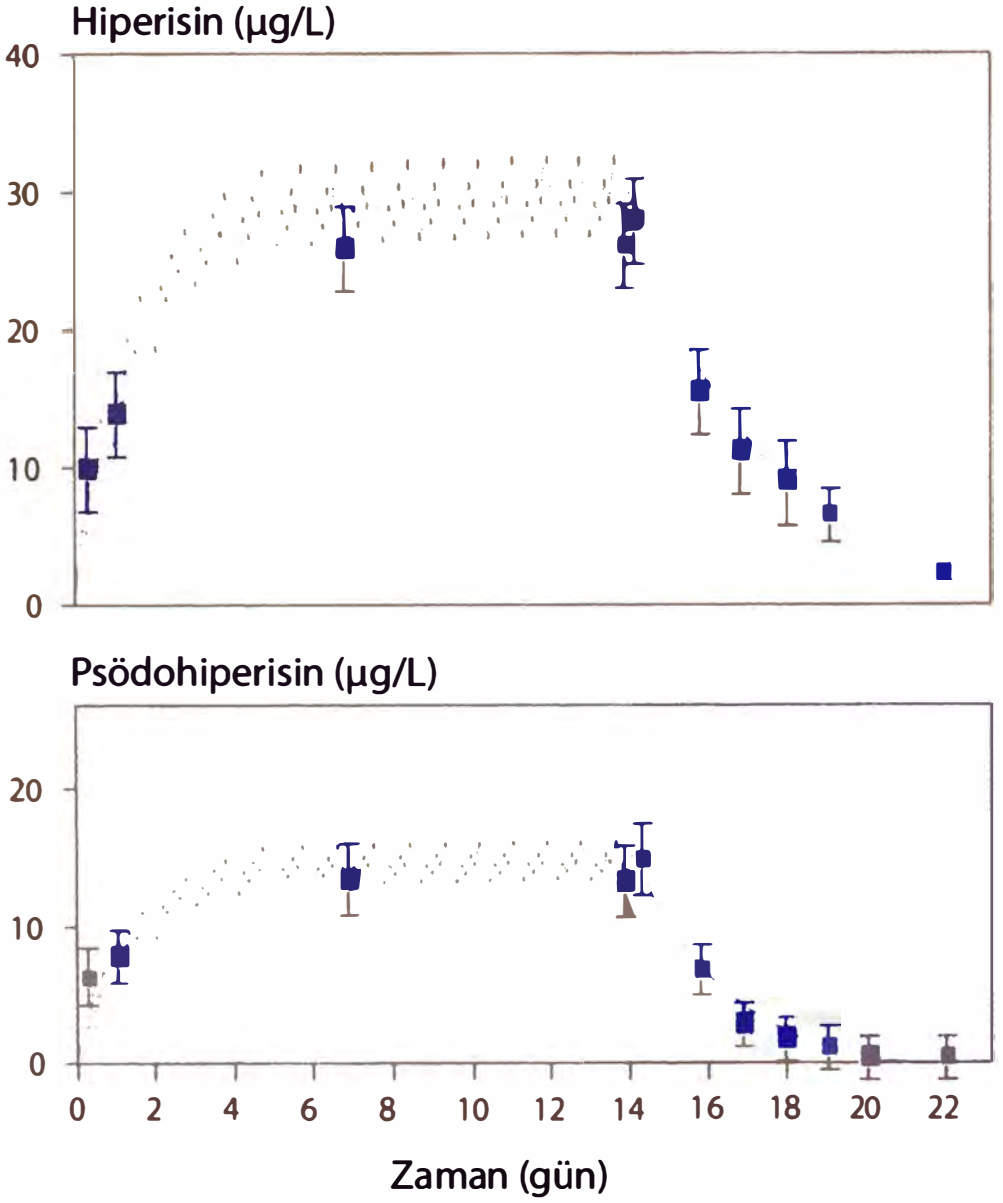
Floroglusinol türevi olan hiperforin de sarı kantaronun bir diğer önemli antidepresan etkili bileşiği olarak görülmektedir. Bu durum, farmakolojik modeller (Chatterjee ve ark., 1998; Müller ve ark., 1998; Bhattacharya, 1998; Müller ve ark., 2001; Cervo, 2002) ve birçok klinik çalışma ile (Laakmann ve ark., 1998) tespit edilmiştir. Sarı kantaronun çiçekleri ve olgunlaşmamış tohumları yaklaşık %1-4 oranında hiperforin ve adhiperforin içerir (Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Erdelmeier, 1998). Ticari olarak satışta bulunan etanollü ve metanollü ekstrelerinin çoğu yaklaşık %2-6 oranında hiperforin içerir (Melzer ve ark., 1998). Bunun anlamı da hem ham drog hem de alkollü ekstrelerin, hiperisinin en az 10 katı kadar hiperforin içerdiğidir. Ancak hiperforin stabil değildir ve oksidatif yıkıma maruz kalır. Açıkça görüleceği üzere bitkide flavonoit gibi antioksidan bileşiklerin varlığı stabilite açısından koruyucu bir faktördür. Aynı prensiple alkollü ekstrelerde de hiperforinin stabilitesini arttırmak için askorbik asit gibi antioksidanlar ekstrelere eklenebilir (Erdelmeier, 1998). Fakat sarı kantaron ekstrelerinin terapötik etkinliği sadece hiperforine atfedilemez, çünkü çok düşük hiperforin içeriği olan ekstrelerin de etkili olduğu üç klinik çalışma ile kanıtlanmıştır (Schrader ve ark., 1998, 2000; Woelk, 2000). Hayvan davranış modellerinden elde edilen farmakolojik sonuçlar, hiperforin ve hiperisinin yanı sıra ekstrenin etkinliğinin rutin gibi diğer bileşiklerden de kaynaklandığını göstermiştir (Nöldner ve Schötz, 2002).

Kuru bitki ve ekstreler bu türe özgü bileşiklerin yanı sıra flavanoit türevleri (örn. rutin ve hiperozit), ksanton türevleri, biflavonlar (örn. amentoflavon), prosiyanidinler ve uçucu yağ gibi son derece yaygın bazı sekonder metabolitleri de belirli miktarlarda içermektedir (Nahrstedt ve Butterweck, 1997). Bitkiden buhar distilasyonu ile %1'i aşmayan bir oranda uçucu yağ elde edilir. *Hypericum* yağı öğütülmüş taze sarı kantaron çiçeklerinin zeytinyağında (25:100 oranında) masere edilmesi ile elde edilir. *Hypericum* yağı, yara ve yanıklarda haricen kullanılan geleneksel bir üründür (Bkz. Böl. 8).

Hiperisin bileşikleri (özellikle de hiperisin ve psödohiperisin) yıllardır *Hypericum* ilaçlarının ana bileşikleri olarak kabul edilmiştir. Fakat hiperisinlerin, sarı kantaronun antidepresan aktivitesine katkı sağlamalarına karşın ekstredeki tek aktif bileşik grubu olmadıkları ortaya konmuştur (Müller ve ark., 1998). Hiperisinler genellikle açık tenli bireylerde gerçekleşebilen cilt fotosensitizasyonundan (ışığa duyarlılık) sorumludur. Sarı kantaron ile tedavi edilen hastalarda ciddi düzeyde ışığa duyarlılık vakası bildirilmemiş olsa da olası aşırı doza ilişkin riski tahmin etmek için toplam 76 hasta üzerinde üç çalışma gerçekleştirilmiştir (Brockmöller ve ark., 1997; Kerb ve ark., 1996). Bu çalışmalarda sarı kantaron metanol ekstresi LI 160'ın günlük doz aralığı 300 mg ile 3600 mg olarak seçilmiştir. İlacın

alımından 3-4 saat (psödohiperisin) ve 6-7 saat sonra (hiperisin) ölçülen maksimum plazma düzeyleri doza bağlı olarak hiperisin için 14 ile 111 µg/L, psödohiperisin için ise 7 ile 83 µg/L arasında olup hiperisinin sistemik biyoyararlanımı %14-21 olarak hesaplanmıştır. Eliminasyon yarılanma ömrü hiperisin için 24-48 saat, psödohiperisin için ise 12-24 saat olarak belirlenmiştir. 14 günlük ardışık kullanım süresi sonrasında plazma düzeylerinde kümülatif bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.8). Maymunlarda hiperisinin 2 mg/kg (n=3) ve 5 mg/kg (n=1) dozlarda intravenöz enjeksiyonu sonrasında eliminasyon yarılanma ömrü 3 saat ve terminal yarılanma ömrü 26 saat olan bifazik bir durum izlenmiştir. Ayrıca, hiperisin serebrospinal sıvıda tespit edilememiştir (Fox ve ark., 2001). Hiperisin düzeyleri ile ışığa duyarlılık semptomları arasındaki korelasyon Bölüm 2.2.6'da ele alınmaktadır.

Bir çalışmada, sıçanlarda ve sağlıklı gönüllülerde %5 hiperforin içeren sarı kantaron ekstresinin oral alım sonrasında plazma hiperforin düzeylerinde doza bağlı bir artış bildirilmiştir. Sıçanlardaki maksimum plazma düzeyleri uygulamadan yaklaşık 3 saat sonra belirlenmiştir. 6 sağlıklı gönüllünün maksimum plazma düzeyleri (100 µg/L ile 400 µg/L arasında değişmiştir) doza bağlı olarak 300 mg, 600 mg ve 1200 mg ekstre alımının ardından yaklaşık 4 saat içerisinde tespit edilmiştir. Sıçanlardaki eliminasyon yarılanma ömrü ilk evrede yaklaşık 3 saat, geç evrede ise 8-9 saat olarak belirlenmiştir. Sağlıklı deneklerde eliminasyon yarılanma ömrü 9 ile 12 saat arasında değişmiştir.



Şekil 2.8. ◀ Günde 1800 mg sarı kantaron ekstresini 14 gün boyunca alan hastalardaki plazma hiperisin ve psödohiperisin düzeyleri. Eğriler ortalama öngörülen plazma düzeylerini göstermektedir. Ölçülen plazma düzeylerinin (n=50) ortalama değerleri ve %95 güven aralığı da görülmektedir (Brockmöller ve ark.,1997).

Bir bilgisayar simülasyonunda 300 mg ekstrenin günde üç kez alınması ile hiperforinin kararlı durumdaki plazma konsantrasyonuna yaklaşık 24-36 saat içerisinde ulaştığı gösterilmiştir (Biber ve ark., 1998). Bir diğer çalışma ise günlük olarak 2700 mg sarı kantaron ekstresi LI 160 alan 12 gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Uygulamadan 4 saat sonra ölçülen plazma düzeylerinin hiperisin için 40-50 µg/L, hiperforin için ise 1000-1800 µg/L arasında olduğu tespit edilmiştir (Franklin ve ark., 1999).

Hiperisin için mevcut olan verileri hiperforin için mevcut olan verilerle karşılaştırarak şu sonuçları çıkarabiliriz: Alkollü ekstrelerde oral yolla alım sonrası kan plazmasında hiperforin düzeyleri hiperisin düzeylerinin en az 10 katıdır. Hiperisin gibi hiperforin de plazmada kararlıdır ve farmakokinetiği uygulanan dozla orantılıdır. Hem hiperforin hem de hiperisin farmakokinetik açıdan terapötik etkinliğe katkı sağlamaktadır (Müller ve Chatterjee, 1998; Singer ve ark., 1999).

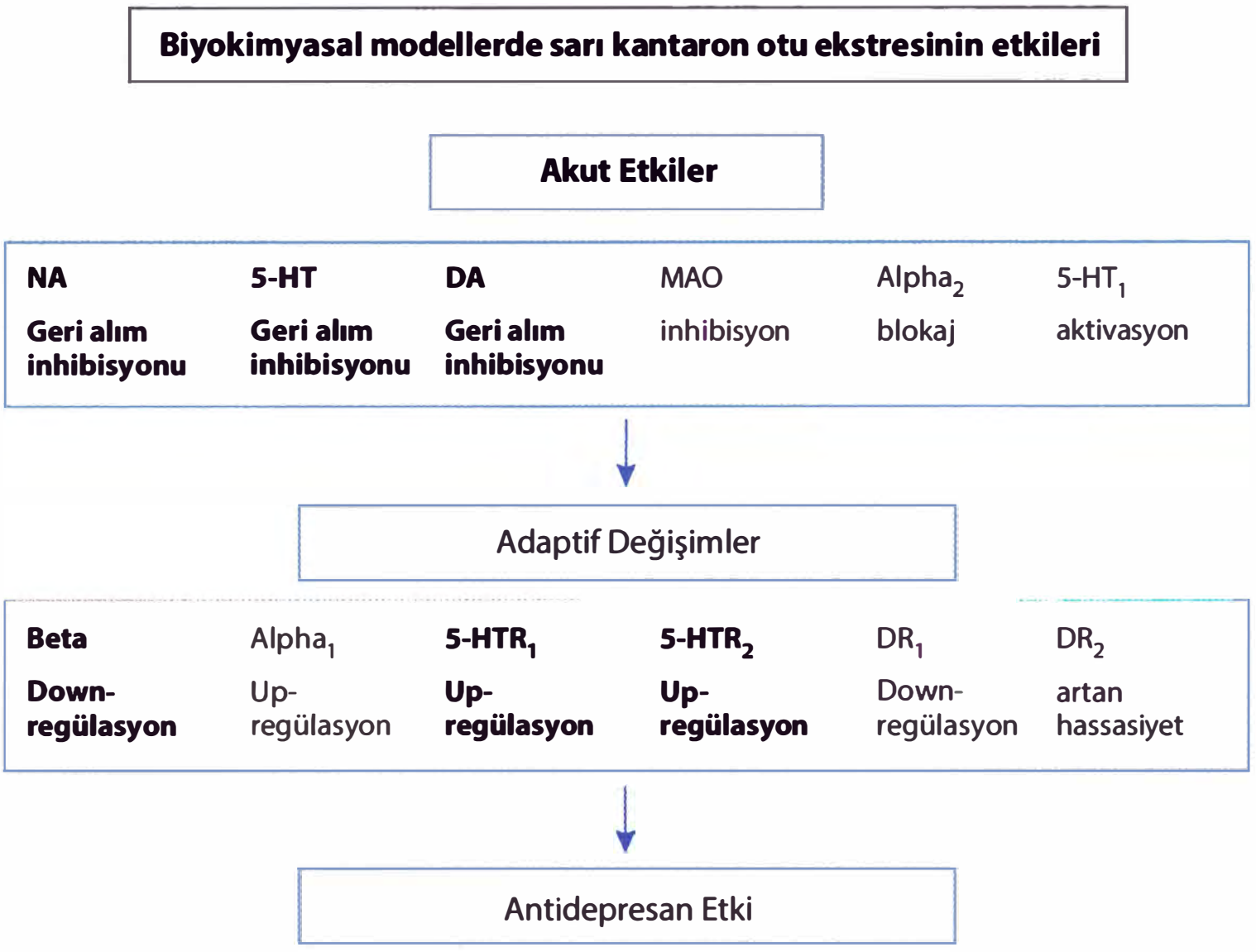
2.2.5 Farmakoloji

Sarı kantaron ekstreleri ve fraksiyonları ile bunlardan izole edilen bileşikler üzerinde yapılan farmakolojik çalışmaların bulunduğu çok sayıda literatürü okuyucularımızın incelemeleri için öneriyoruz (Nathan, 1999; Greenson ve ark., 2001; Müller, 2002; ESCOP, 2003). Bu bölümde tartışmayı, sarı kantaronun santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini anlamada yararlı olan çalışmalarla sınırlayacağız. Sonuçta, sadece depresyon hastalarında yapılan tedavi çalışmaları, sarı kantaronun bir antidepresan olarak terapötik etkinliğini kanıtlayabilir. Fakat farmakolojik çalışmalar, etki mekanizmalarının aydınlatılması bağlamında bilgi düzeyini geliştirebilir. Bireysel çalışmalardan ziyade test serilerinden elde edilen kümülatif sonuçların değerlendirilmesi daha sağlıklıdır. En kullanışlı test modelleri *in vitro* ve *ex vivo* biyokimyasal modeller, *in vivo* testlerde ise hayvan davranış modelleridir.

2.2.5.1 Biyokimyasal Modeller

Günümüzde bilinen antidepresanların çoğu, monoaminlerin (norepinefrin, serotonin ve dopamin) sinaptik boşluktan nörona, aktif ve enerjiye bağlı şekilde geri alımını engellemektedir. Monoamin alımının inhibe edilmesi, depresyonun patofizyolojisi ve antidepresan ilaçların etki mekanizmasına (bu mekanizmaya göre ilaçlar MAO inhibitörleri, norepinefrin geri alım inhibitörleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri olarak sınıflandırılmaktadır) dair klasik hipotezlerin zeminini oluşturmaktadır. Bu ilaçlar birkaç gün ile birkaç hafta arası kullanıldığında belirli reseptör sistemlerdeki adaptif değişimleri uyarabilmektedir. Bu değişimler izole sinaptozomlarda, izole nöronlarda ya da glia hücrelerinde deneysel olarak ya da hayvanlarda beslenme deneylerinin ardından beyinde ilgili reseptörlerin incelenmesi ile araştırılabilir (Müller ve ark., 1997 ve 2002; Riederer ve ark., 1993).

Günümüzde sarı kantaronun alkollü ekstreleri neredeyse tüm biyokimyasal modellerde test edilmiştir (Nathan, 1999; Greenson 2001; Müller ve ark., 1997; Müller, 2002). Araştırmacılar MAO inhibisyonu etkiyi teyit edemeseler de (Bladt ve Wagner, 1994) tamamı serotonin, dopamin ve norepinefrinin sinaptozomal alım üzerindeki inhibitör etkilerinden bahsetmektedir.

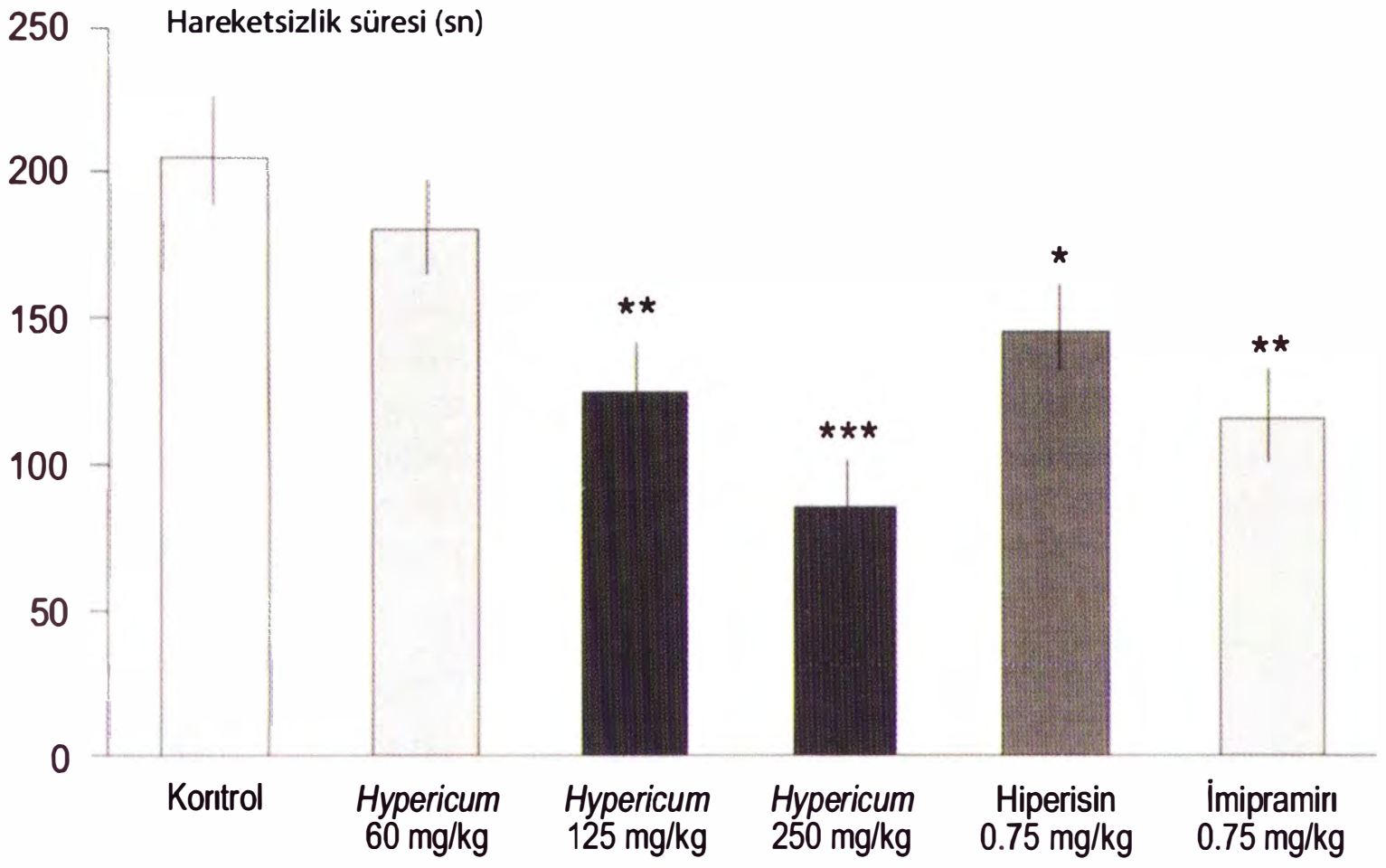


Şekil 2.9. ▲ Biyokimyasal modellerde test edilen antidepresanlarla gerçekleşen tipik değişimler. Koyu harfler: bu etkiler sarı kantaron ile yapılan deneylerde gözlenmiştir.
Kısaltmalar:
NA = Norepinefrin,5-HT = 5-Hidroksitriptamin, DA = Dopamin, MAO = Monoamin oksidaz, Alpha = Alfa reseptörler, 5-HTR = 5-Hidroksitriptamin reseptörleri, DR = Dopamin reseptörleri.

Bu üç nörotransmiter için yarı-maksimal inhibisyon konsantrasyonu 2 µg/mL'dir. Bu konsantrasyon aynı zamanda insanlardaki terapötik etkiyle de ilişkili kabul edilmektedir (Müller ve ark.,1997, 1998; Beary ve Bu, 1998). Yapılan çalışmalar 14 günlük tedavi sonrası sıçanların santral sinir sistemlerinde adaptif değişimler olduğunu, bunların en dikkat çekenlerinin kortikal beta yoğunluğunda ve kortikal 5-HT_2 reseptörlerindeki anlamlı artışlar olduğudur (Müller ve ark., 1997; Gleitz ve Teufel-Mayer, 1998). Hiperforin son dönemde bu etkiler açısından önemli bir bileşik olarak rapor edilmektedir (Müller ve Chatterjee, 1998). Sarı kantaron ekstresinin etkileri Şekil 2.9'da sunulan biyokimyasal modellerde gösterilmiştir.

2.2.5.2 Hayvanlarda Davranış Modelleri

Deneysel farmakolojide antidepresanların etkinliğinin test edilmesinde kemirgenlerin kullanıldığı en az 9 hayvan modeli bulunmaktadır. Bu modeller iki temel prensibe dayanır: Sıçanlarda uyarılmış davranışsal değişim (öğrenilmiş çaresizlik ya da davranışsal umutsuzluk gibi) ve farmakolojik etkileşim ilkesidir (Porsolt ve ark., 1991). Bu modeller, sarı kantaron ekstrelerinin test edilmesi için birkaç çalışmada kullanılmıştır.



Şekil 2.9. ▲ Standardize sarı kantaron ekstresinin *(Hypericum)*, saf hiperisin (0.75 mg = 250 mg ekstredeki miktar) ve standart antidepresan ilaç imipramine kıyasla Porsolt yüzme testi ile farmakolojik aktivitesi. Tüm ekstre eşdeğer miktardaki hiperisine kıyasla anlamlı düzeyde daha aktiftir. İmipramin ise tüm ekstreden yaklaşık 10 kat daha aktiftir ve bu da her iki maddenin insanlarda terapötik olarak kullanıldıklarındaki uygun doz ilişkisini yansıtmaktadır (Butterweck ve ark.,1997).

Fare ve sıçanlarda gerçekleştirilen Porsolt umutsuzluk testinde hareketsizlik süresinde azalma, anestezi süresinde kısalma ve rezerpin antagonizmasından kaynaklı etkiler gözlenmiştir (Butterweck ve ark., 1997, 1998; Winterhoff ve ark., 1993). Sarı kantaron ekstresinin etkili doz seviyelerinde imipramine oranı yaklaşık 10:1'dir. Bu, depresyonlu hastalarda tedavide kullanılan doz oranlarını yansıtmaktadır (Sarı kantaron ekstresi için etkili doz: 900 mg/gün, imipramin için etkili doz: 50-150 mg/gün). Başka bir araştırma grubu ise aynı hayvan modelinde intraperitonal olarak iki sarı kantaron ekstresini uygulamış ve bunları imipramin ve fluoksetin ile kıyaslamış, 10-30 mg/kg aralığında neredeyse aynı etkiyi belirlemişlerdir (De Vry ve ark., 1999). Fraksiyonlar ve izole edilen bileşikler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, hiperisinler de dâhil olmak üzere bazı bileşiklerin ekstrenin etkisine sinerjik katkı sağladığını ve çözünürlüğü sağlayan bileşiklerin ilacın biyoyararlanımını arttırmada önemli unsurlar olarak faaliyet gösterdiğini ortaya koymuştur (Butterweck ve ark., 1997, 1998). Deneysel farmakolojiye ilişkin bir inceleme Nathan (1999) tarafından yayımlanmıştır.

2.2.6 Toksikoloji, Işığa Duyarlılık

Sarı kantaron ekstresi LI 160'ın toksikolojik özellikleri fareler, sıçanlar ve köpekler üzerinde hem akut olarak hem de 26 haftalık bir sürede test edilmiştir. Maksimum test dozu 5000 mg/kg/gün seçilmiş olup LD_{50} değerinin maksimum dozdan daha büyük olduğu, testlerin hiçbirinde genotoksik ya da mutajenik etkilere ilişkin bir kanıtın olmadığı ortaya konmuştur (Leuschner, 1995).

Işığa duyarlılık ve hatta fototoksik reaksiyonların (hiperisizm) otlayan ve büyük miktarlarda sarı kantaron tüketen hayvanlarda, özellikle de koyunlar ve büyükbaşlarda görüldüğü bilinmektedir (Araya ve Ford,1981; Giese,1980). Büyükbaş hayvanların 1 g/kg dozda kurutulmuş sarı kantaron ile beslendiğinde bu semptomların oluşmadığı, ancak 3 g/kg ve 5 g/kg dozlarda sarı kantaron ile beslenen ve daha sonra yaklaşık 4 saat güneş ışığına maruz bırakılan hayvanlarda eritem, huzursuzluk ve diyare geliştiği belirlenmiştir (Araya ve Ford, 1981). Koyunlar 4-16 g/kg dozda taze sarı kantaron ile beslendiğinde, en düşük dozda bile cilt semptomlarına ve plazmada birçok enzimin seviyelerinde yükselmeye neden olduğu rapor edilmiştir (Kako ve ark., 1993). Çiçekli sarı kantarondan elde edilen 5-10 g kuru bitkinin hiperisin içeriği ticari olarak satılan sarı kantaron ekstresinin 1 gramına eşdeğer miktardadır. Bu nedenle, büyükbaş hayvanlar ve koyunlarda gerçekleştirilen beslenme deneylerinden elde edilen veriler insanlara uygulandığında ortalama 0.3-0.6 g/kg ekstre tüketimi sonrasında ciddi fototoksik reaksiyon gelişmesini beklemek mantıklı olacaktır. 70 kg ağırlığındaki bir hastada bu değer yaklaşık 20-40 g ekstreye karşılık gelmektedir ki bu değer terapötik günlük dozun yaklaşık 30 katıdır. Yapılan bir çalışmada, 30-40 mg'lık hiperisinin (20 g ekstredeki hiperisin ve psödohiperisin miktarına eşdeğer) antiviral etkilerinin test edilmesi amacıyla AIDS hastalarına intravenöz olarak uygulanmış, ancak hastalarda çalışmanın sona erdirilmesini zorunlu kılan ağır fototoksik reaksiyonlar gelişmiştir (Gulick ve ark., 1999). Bu veriler doğrultusunda aşırı dozda (örneğin intihar teşebbüsünde) sarı kantaron kullanımında, fototoksik cilt reaksiyonlarının oluşabileceği ancak bunun terapötik doz düzeylerinde beklenmeyeceği sonucu çıkarılabilir.

Işığa duyarlılığın ilk belirtilerinin görüldüğü eşik dozunu belirlemek için insanlar üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada 13 sağlıklı erkek deneğe günde bir sefer 900, 1800 ve 3600 mg sarı kantaron ekstresi verilmiştir. Klinik çalışmaların çoğunda etkili günlük dozun, en düşük doz olan 900 mg/gün olduğu belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada her iki cinsiyetten 50 sağlıklı deneğe 15 gün boyunca günde 3 kez 600 mg ekstre verilmiştir. Her iki testte de denekler 1. ve 15. günde sabah dozunu aldıktan 4 saat sonra standart süre ve yoğunlukta ultraviyole A (UV A) ve UV B ışığına maruz bırakılmışlardır. Cilt reaksiyonları UV maruziyetinden 5 ve 20 saat ve 7 gün sonra bir çalışmada minimum eritematöz dozu (MED), diğer çalışmada ise minimum pigmentasyon dozu (MPD) olarak belirlenmiştir.

UV ışığına maruz kalan ve sarı kantaron ile tedavi edilen hastalarda tedavinin 15. gününde MED'de küçük bir düşüş ve MPD'de ise istatistiksel olarak anlamlı küçük bir düşüş tespit edilmiştir. Bu da araştırmacıların uzun süre yüksek doz sarı kantaron alımının hastalarda güneşe maruziyet sonrasında bronzlaşma eğilimini az oranda arttıracağı sonucunu çıkarmalarına neden olmuştur. Ancak, ışığa duyarlılık semptomlarının önerilen terapötik doz seviyelerinde gerçekleşmesi beklenmez (Bkz. Böl. 2.2.8).

Önerilen terapötik dozun birkaç katı düzeyde aşırı doz kullanımı durumunda, hiperisin ve psödohiperisinin uzun eliminasyon yarılanma ömründen dolayı hastanın 1 hafta boyunca UV maruziyetinden kaçınması gerekir (Brockmöller ve ark., 1997; Bernd ve ark., 1999; Golsch ve ark., 1997; Schempp ve ark., 1999).

2.2.7 Depresyonlu Hastalarda Klinik Etkinlik

Sarı kantaronun geleneksel tıbbi kullanımı, çay şeklindedir. Bu tür bir çay, 2-3 g kuru bitkinin sulu ekstresine karşılık gelen tek doz anlamına gelir. 2 g kuru bitkinin minimum dozunun 7'ye bölünmesi (normal bitki:ekstre oranına göre, Bkz. Böl. 1.3.1) yaklaşık 300 mg kuru ekstreye karşılık gelen minimum tek doz anlamına gelir. Bu doz, fitoterapi pratiğindeki deneysel prensiplere güvenen ve bunların pozitif terapötik sonuçlar getireceğine inanan bir hekim tarafından makul bir standart doz olarak görülebilir. Tablo 2.4 ve 2.5'te listelenen çalışmaların çoğunluğu bu gerekliliği karşılamaktadır.

2.2.7.1 Antidepresanların Klinik Test Metotları

Modern ve etkili anlamda antidepresan farmakoterapisi, 1957 yılında imipraminin ortaya çıkışı ile birlikte başlamıştır. O tarihten sonra 30'dan fazla yeni ilaç eklenmiştir ve bunlardan sonuncusu selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRi). Bugüne kadar antidepresanların terapötik etkinliği üzerine yaklaşık 1500 kontrollü klinik araştırma yayımlanmıştır (Kirsch ve Sapirstein, 1998). Altta yatan metodolojinin 40 yıl içinde ciddi bir değişiklik göstermemesi nedeniyle bu sonuçlar bir diğeri ile geçerli şekilde karşılaştırılabilir. Çalışmaların çoğunda sonuçların değerlendirilmesinde, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD) kullanılmıştır. Bu gözlemci derecelendirme ölçeği ilk trisiklik antidepresanların piyasaya çıkışından birkaç yıl sonra, 1960 yılında yayımlanmıştır (Hamilton,1960). Bu ölçekte doktor, 17 veya 21 maddenin ciddiyetine göre bireysel puanlar verir ve bunları hastalığın ciddiyetini ifade eden total bir puan elde etmek için toplar. 12'ye kadar olan skorlar normal, 20'ye kadar olan skorlar hafif depresyon, 25'e kadar olan olan skorlar orta düzey depresyon, 25'in üzerindekiler ise ağır depresyon olarak sınıflandırılır. Tedaviye verilen yanıt da total skordaki düşüşle değerlendirilir.

Hem FDA hem de Avrupa onay ajansları son 15 yıl içinde antidepresanların klinik testleri için kılavuzlar yayımlamışlardır. Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi (The Committee for Proprietary Medical Products, CPMP), AB kılavuzlarını güncellemek amacıyla Nisan 2002'de bir kılavuz yayımlamış, klinik değerlendirmelerde antidepresan deneylere alınacak katılımcıların DSM VI ya da ICS 10 tanı kriterlerince tanılanmış hafif, orta ya da ağır "majör depresif bozukluğu" olması gerektiğini ifade etmiştir. Akut depresyon vakalarında (tercihen orta şiddetli) etkinliğin 4-6 haftalık bir süre ile gerçekleştirilecek kontrollü çalışmalarla belgelendirilmesi gerekli görülmüştür. Spesifik özelliklerin hekim tarafından değerlendirilmesi için HAMD Ölçeğinin (genellikle 17 maddelik kısımı) yanı sıra Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) de kullanılmaktadır. Her iki ölçekte de, tedaviye bağlı olarak toplam skorlarda en az %50 iyileşme sağlayan hastalar tedaviye yanıt verenler olarak tanımlanmaktadır (Anonim, 2002).

Tablo 2.4.

Sarı kantarondan hazırlanan alkollü ekstreleri içeren preparatları kullanan depresyon hastalarında 10 kontrollü klinik çalışma

İlk yazar, yıl	Vaka	Günlük doz (ekstre)	Süre (gün)	Referans tedavi	Tedaviye yanıt verenler (*Hypericum* ve referans tedavi)
Harrer, 1991	116	3 mL (300 mg)	42	Plasebo	%66 ve %25
Quandt, 1993	88	4.5 mL (450 mg)	28	Plasebo	%71 ve %7
Schrader, 1998	159	500 mg	42	Plasebo	%56 ve %15
Laakmann, 1998	147	900 mg	42	%0.5 hiperforin içeren ekstre, Plasebo	%49 ve %39 ve %33
Plilipp, 1999	263	1050 mg	56	İmipramin, plasebo	%76 ve %67 ve %63
Harrer, 1999	149	800 mg	42	Fluoksetin	%71 ve %72
Lenoir, 1999	348	?	42	0.5 mg/gün hiperisin ve 1 mg/gün hiperisin ve 3 mg/gün hiperisin	%62 ve %65 ve %68
Schrader, 2000	240	500 mg	42	Fluoksetin	%60 ve %40
Woelk, 2000	324	500 mg	42	İmipramin	%43 ve %40
Kalb, 2001	72	900 mg	42	Plasebo	%62 ve %43

NOT: Sıvı preparatlar için mg cinsinden doz hesaplanırken %10 katı içerik varsayılmıştır. Vakaların toplam HAMD skorlarının tedavi süresince %50'nin üzerinde iyileşmesi durumunda tedaviye yanıt verenler olarak tanımlanmışlardır.

Tablo 2.5.

%80'lik Sulu metanol (hacim/hacim) ile hazırlanan sarı kantaron ekstresi ile tedavi edilen depresif bozukluğu olan hastalara ilişkin 12 kontrollü klinik çalışma

İlk yazar, yıl	Vaka	Günlük doz (ekstre)	Süre (gün)	Referans tedavi	Tedaviye yanıt verenler (*Hypericum* ve referans tedavi)
Lehrl, 1993	50	450-900 mg	28	Plasebo	%42 ve %25
Sommer, 1994	105	450-900 mg	28	Plasebo	%67 ve %28
Harrer, 1994	102	900mg	28	Maprotilin	%61 ve %67
Hubner, 1994	39	900mg	28	Plasebo	%70 ve %47
Vorbach, 1994	135	900mg	42	İmipramin	%64 ve %58
Hänsgen, 1996	102	900mg	42	Plasebo	%70 ve %24
Wheatley, 1997	165	900mg	42	Amitriptilin	%60 ve %78
Vorbach, 1997	209	1800mg	42	İmipramin	%35 ve %41
Shelton, 2001	200	900-1200mg	56	Plasebo	%33 ve %21[1)]
HDT Study Group, 2002	340	900-1500 mg	56	Plasebo, Sertralin	%24 ve %32 ve %25
Lecrubier, 2002	375	900mg	42	Plasebo	%53 ve %42

[1)] Hafif ile orta şiddetli depresyon hastaları

2.2.7.2 Sarı Kantaron Ekstrelerinin Etkinliğine İlişkin Çalışmalar

2002 yılından itibaren sarı kantaron ekstreleri üzerinde gerçekleştirilen 37 kontrollü çalışmadan elde edilen sonuçlar yayımlanmıştır. Bu çalışmalara 4000 hasta katılmış olup çoğunluğu hafif ve orta düzey depresyon hastalarıdır. 1990 yılından itibaren 22 temel çalış-

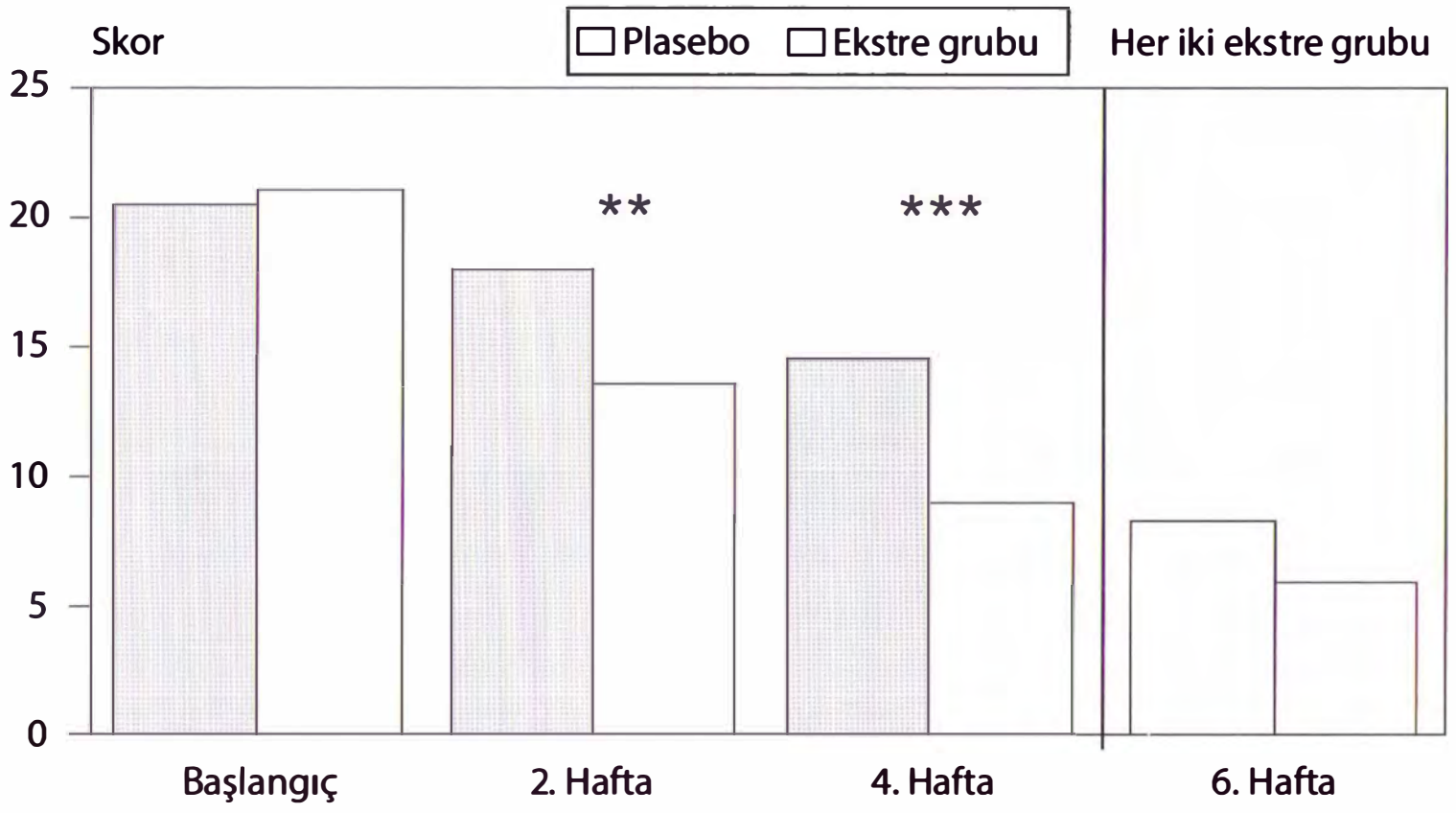
madan elde edilen veriler Tablo 2.4 ve 2.5'te özetlenmiştir. İki tablo ve metinde bahsi geçen çalışmaların detayları için Bkz.: Harrer ve Schulz, 1993; Linde ve ark., 1996; Volz,1997; Kasper, 2001; Schulz, 2002a; Blumenthal ve ark., 2003, ve ESCOP, 2003. Farmakolojik açıdan test edilen preparatlar içinde aktif olanlar ya etanol/su ekstreleri (%50 ya da %60 hacim/hacim, Tablo 2.4) ya da metanol/su ekstreleridir (%50 hacim/hacim, Tablo 2.5). Referans tedaviler plasebo, sentetik antidepresanlar ya da iki çalışmada (Martinez ve ark., 1994; Wheatly, 1999) fototerapiyi içermektedir. Çalışmaların çoğunda temel sonuç ölçütleri, Hamilton Depresyon Ölçeği'ndeki toplam skor ya da tedaviye yanıt verenlerin oranındaki düşüş olarak belirlenmiştir.

1990'ların başından itibaren yapılan çalışmalarda sıvı preparatlar (taze bitkisel tentürler; %50-60 sulu etanollü ekstreler Bkz. Tablo 2.4) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda uygulanan kuru ekstre miktarları sadece yayımlanan verilerden tahmin edilebilmiştir. Tablo 2.4'te görülen 10 çalışmada kullanılan tahmini dozlar 300 mg/gün ile 1050 mg/gün ekstre arasındadır. 10 çalışmadan 5 tanesi plasebo kontrollüdür ve sarı kantaron ekstreleri bu 5 tanenin tamamında plasebodan anlamlı şekilde daha etkili bulunmuştur. İki çalışmada sarı kantaron bitkisi imipramin ve fluoksetin ile kıyaslanmış ve bitkinin sentetik rakiplerine eşdeğer ya da daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Şimdilik 207 hasta üzerinde etanol ekstresi ile yapılan bir başka plasebo kontrollü çalışma için sadece ön sonuçlar mevcuttur. 6 haftalık tedavi sonrasında plasebo grubundaki hastalardaki toplam ortalama skor 22'den 14'e düşmüş, sarı kantaron ile tedavi edilen gruptaki skor ise 22'den 11.5'e düşmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Gensthaler, 2001).

1990 yılı sonrasında, %50'lik sulu metanol ekstresi kullanılarak yapılan toplam 17 kontrollü çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan 8 tanesinde sarı kantaron ekstresi plasebo ile, 3 tanesinde sertralin ile ve 1 tanesinde maprotilin ya da amitriptilin ile kıyaslanmıştır. Dozlar, günlük 450 ile 1500 mg ekstre arasında değişmiştir. Hamilton toplam skorunun istatistiksel analizi, 8 plasebo kontrollü çalışmadan altısında sarı kantaron ekstresinin daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte fototerapi kullanılarak yapılan 2 çalışmada (Martinez ve ark., 1994; Wheatley, 1999), iki tedavinin aynı anda kullanımının ilave bir yararının olmadığı ortaya konulmuştur. Sarı kantaron ekstresi ile toplam 4 sentetik antidepresanın karşılaştırıldığı 7 çalışmada, 6 haftalık tedavinin sonunda amitriptilinin daha etkili olduğu (Wheatley,1997), ancak sertralin (Brenner, 2000; HDT Study Group, 2002; van Gurp, 2002), imipramin (Vorbach ve ark., 1994, 1997) ya da maprotalin (Harrer ve ark., 1994) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. 17 çalışmadan 12'sinden elde edilen veriler Tablo 2.5'te özetlenmektedir.

Bu çalışmaların sonuçları, iki alkollü ekstrenin etkinliğinde önemli bir farklılık olmadığını göstermektedir. Bir bütün olarak ele alındığında çalışma sonuçlarının tamamı depresyondaki spesifik semptom ya da şikâyetlerin azaltılmasında etkinlik eşiğinin yaklaşık olarak günlük 300 mg ekstre olduğunu ortaya koymuştur. Tıbbi gözlem altında günlük yaklaşık 500-1000 mg dozda ekstre içeren sarı kantaron preparatları kullanıldığında, plasebodan daha etkili ve ayrıca dört sentetik referans ürün kadar etkili olduğu bulunmuştur. Bu değerlendirme, hafif ve orta şiddetteki depresyon hastaları için geçerlidir, ancak sarı kantaron ekstresi için bir endikasyon olmayan daha ağır depresyon durumları için geçerli değildir.

Farmakolojik açıdan antidepresan etkinliğine en çok katkı yapan aktif bileşiklerin belirlenmesi amacıyla (Bkz. 2.2.4), insanlarda iki kontrollü ve çift-kör çalışma gerçekleştirilmiştir.

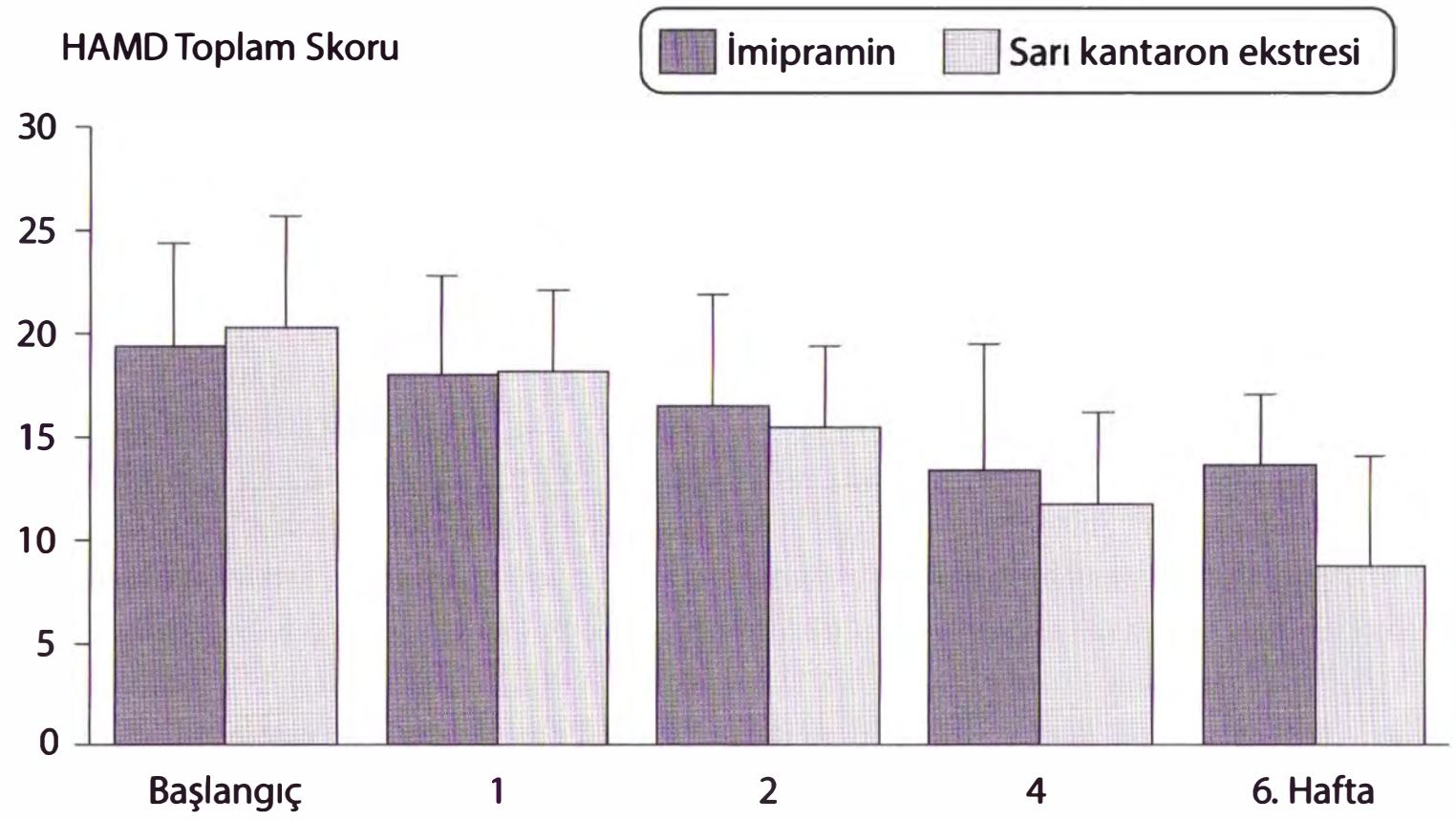


Şekil 2.11. ▲ Ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) skorları. Günde 900 mg sarı kantaron ekstresi ile tedavi edilen 101 depresyon hastası üzerinde plasebo kontrollü çift-kör çalışma. Dördüncü haftaya kadar paralel grup tasarımı benimsenmiş, bundan sonra iki gruba da sarı kantaron ekstresi verilmiştir. İkinci ve dördüncü haftalarda kaydedilen skorlar sarı kantaron ve plasebo arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir (*** = $p<0.001$). Her iki grubun da sarı kantaron kullandığı beşinci ve altıncı haftalardaki skorlar plasebo grubunda dikkate değer bir iyileşme sergilemiştir (Hänsgen ve ark.,1996).

Çalışmalardan birinde (Lenoir ve ark., 1999), farklı miktarlarda hiperisin (eşdeğer günlük doz 0.5 mg, 1 mg ve 3 mg) içeren üç farklı ekstre kullanılırken diğerinde (Laakmann ve ark., 1998) farklı miktarlarda hiperforin içeren iki ekstre (eşdeğer günlük doz 4.5 mg ya da 45 mg) kullanılmıştır. İkinci çalışma plasebo kontrollüdür. Hiperisin dozunun arttırılması etkinlikte anlamlı bir artışa neden olmazken (HAMD yanıt verme oranları %62, %65 ve %68) daha yüksek hiperforin dozları yararlı sonuçlara neden olmuştur (HAMD yanıt verme oranları %39 ve %49).

Örneğin Şekil 2.11, orta şiddette depresyonu olan (Tanı ve İstatistik Kılavuzu [DSM] III-R uyarınca majör depresyon kriterlerini karşılayan) ve ayakta tedavi gören 101 hasta üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışmanın sonuçlarını göstermektedir. Hastalara 4 hafta boyunca günde üç kez 300 mg sarı kantaron ekstresi uygulanmış, daha sonra her iki gruba da ilave 2 hafta boyunca sarı kantaron ekstresi verilmiştir. Dördüncü haftadaki sonuçlar plasebo grubuna kıyasla sarı kantaron ekstresi ile tedavi gören grupta istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılıklar görüldüğüne işaret etmiştir. Beklendiği gibi her iki grupda da ilave 2 hafta daha sarı kantaron ekstresi kullanıldığında daha düşük bir farklılık gözlenmiştir (Hänsgen ve ark., 1996).

Şekil 2.12 sarı kantaron ile standart tedaviyi 135 hastada karşılaştıran bir çalışmanın sonuçlarını göstermektedir. Daha önceki çalışmada da olduğu gibi, bu hastalar Tanı ve İstatistik Kılavuzu DSM-III-R kriterlerine göre seçilmiştir. Hastalara 6 hafta boyunca günde 3 kez 300 mg sarı kantaron ekstresi ya da günde 3 kez 25 mg imipramin, kaplamalı tabletler halinde verilmiştir. Tedaviye yanıt HAMD derecelendirme ölçeği ve gözlemci ve hasta derecelendirmeli ölçekler ile değerlendirilmiştir.



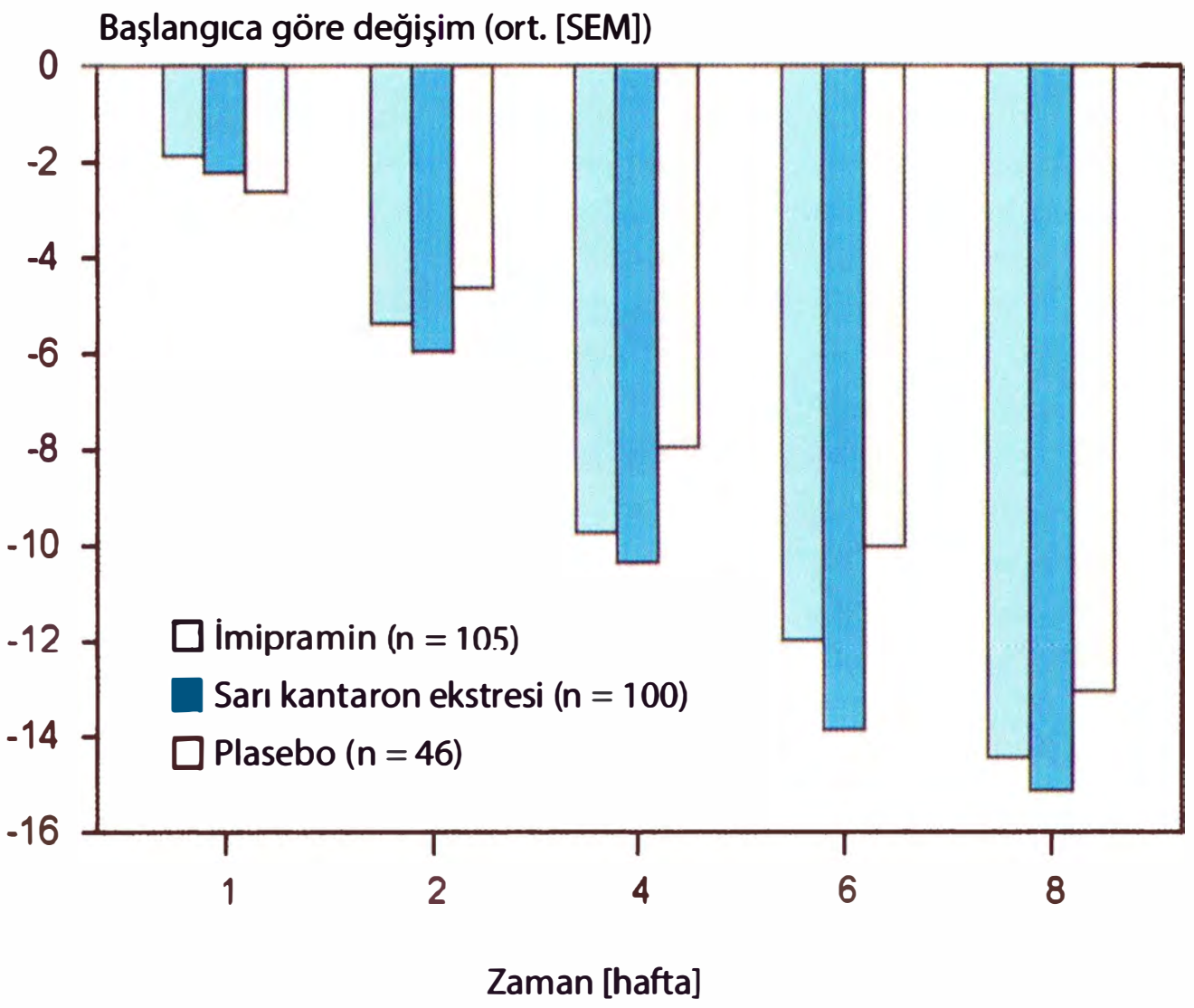
Şekil 2.12. ▲ Günde 900 mg sarı kantaron ekstresi (67 hasta) ve günde 75 mg imipramin (68 hasta) ile 6 haftalık tedavi sırasında kaydedilen toplam HAMD skoru ortalaması ve standart sapması. İstatistiksel analiz her iki ilacın da eşdeğer etkide olduğunu göstermiştir (Vorbach ve ark.,1994).

HAMD skorları her iki tedavi grubunda da benzer düşüşler olduğunu göstermiştir; Sarı kantaron ile tedavi edilen hastalarda 20.2'den 8.8'e, imipramin ile tedavi edilen hastalarda ise 19.4'ten 10.7'ye düşmüştür (Vorbach ve ark., 1994).

Şekil 2.13'te sarı kantaron ekstresi "STEI 3001" (günde 1050 mg) ile imipramin (günde 100 mg) ve plaseboyu karşılaştıran çift kör bir çalışmanın sonuçları görülmektedir. Hâlihazırda orta şiddetteki depresyondan (ICD 10: F32.1 ve F33.1) muzdarip olan toplam 251 hasta 8 hafta boyunca 3 paralel grupta tedavi edilmiştir. Temel sonuç ölçütleri; Hamilton Depresyon Ölçeği (17 HAMD), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA), Klinik Global İzlenimler (CGI), Zung Öz Derecelendirmeli Depresyon Ölçeği (SDS), Yaşam Kalite Değerlendirmesi (SF-36) ve yan etki profilinde değişim olarak belirlenmiştir. Sarı kantaron ekstresi 17-HAMD skorlarını (-15.4) düşürmede, plasebodan (-12.1) daha üstün ve imipramin (-14.2) ile eşdeğer düzeyde etkili bulunmuştur. Diğer ölçekler için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yan etki oranları sarı kantaron (0.5 yan etki/hasta) için, plasebo grubuna (0.6) yakın ancak imipramin (1.2) grubundan daha düşük olarak belirlenmiştir (Philipp ve ark., 1999).

2.2.7.3 Depresyon Farmakoterapisi: Etkinliğe Katkı Sağlayan Nedir?

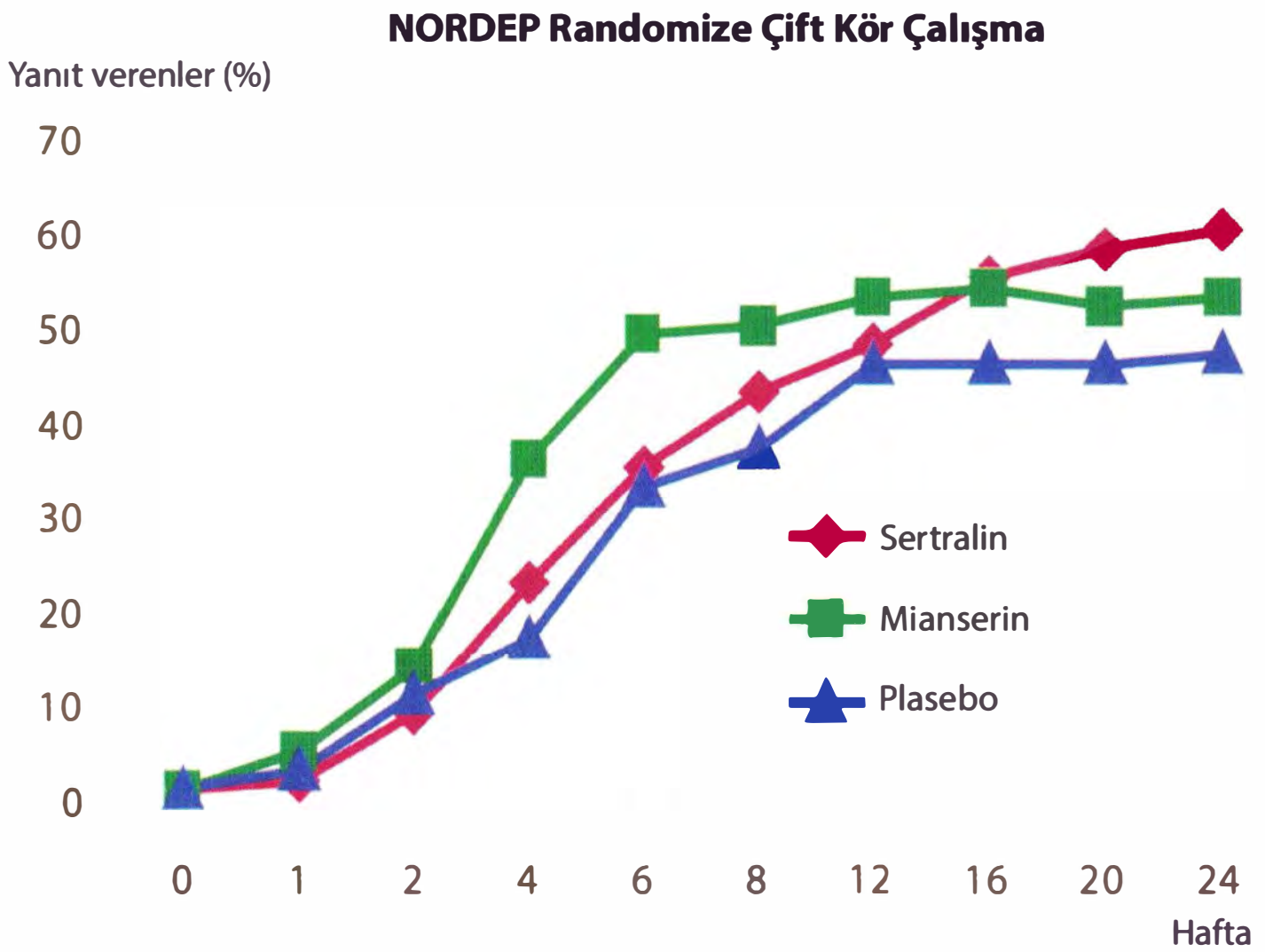
Şekil 2.13'te görülen çalışma, dikkate değer düzeyde yüksek bir plasebo başarı oranı göstermede tek değildir. Tablo 2.4 ve 2.5'ten elde edilen veriler, plasebonun nispi etkinliğinin her zaman belirgin olmadığını genellikle gerçek ilacın yarattığı genel etkinin %50'sinin üzerinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sarı kantaron ekstrelerini standart sentetik ilaçlarla karşılaştıran çalışmalarda etkinlik anlamında anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir. Birden çok çalışmanın meta-analizleri benzer sonuçlar ortaya koymuştur (Gaster ve Holroyd, 2000; Mulrow ve ark., 2000; Volz ve Laux, 2000).



Şekil 2.13. ▲ Analiz amaçlı tüm ziyaretlerde 17 HAMD toplam skorunun başlangıca göre ortalama değişimi. 8 hafta boyunca 1050 mg sarı kantaron ekstresi, 100 mg imipramin ya da plasebo tedavisi. İstatistiksel analiz sarı kantaron ekstresinin plasebodan daha etkili ve en az imipramin kadar etkili olduğunu göstermiştir (Philipp ve ark., 1999).

Tüm dünyada sarı kantarona olan ilginin artışı pek çok uzmanın antidepresan etkiye en büyük katkıyı neyin yaptığı sorusunu yeniden araştırmasına neden olmuştur.

Yeni sentetik antidepresanlar üzerinde 80'den fazla çalışmanın incelendiği bir meta-analizde ABD'deki Sağlık Hizmetleri Politikası ve Araştırma Ajansı (Agency for Health Care Policy and Research) plaseboya verilen tedavi yanıtı oranını %32, antidepresana verilen yanıtı ise %50 olarak bildirmiştir (Mulrow ark., 1999). Yapılan hesaplamalar sarı kantaron ekstresi kullanılan 22 çalışmada (Tablo 2.4 ve 2.5) yanıt oranlarının plasebo için %31 (13 çalışmanın ortalaması), terapötik ajanlar için ise %56 (21 çalışmanın ortalaması) olduğunu göstermiştir. Bu nedenle antidepresan farmakoterapinin başarısında hekimin potansiyel olarak belirleyici rolü, bitkisel ya da sentetik ürünün reçete edilmiş olmasına bağlı görünmemektedir. Bir diğer örnekte, Norveç'te iki sentetik orjinli antidepresanın etkinliklerinin karşılaştırıldığı randomize ve çift kör bir çalışmadır (NORDEP çalışması). Çalışmada, 61 pratisyen hekim 24 hafta boyunca 372 depresyon hastasını tedavi etmiştir. Başarı oranları Şekil 2.14'te görülmektedir. İstatistiksel analizler plasebo için remisyon oranının %47, sertralin için %61 ve mianserin için %54 olduğunu ortaya koymuştur (Malt ve ark., 1999).



Şekil 2.14 . ▲ İki sentetik orjinli antidepresanın etkinliğini karşılaştırmak için Norveç'te hekimlerin muayenehanelerinde gerçekleştirilmiş randomize ve çift kör bir çalışma (NORDEP çalışması). 61 pratisyen hekim 24 hafta boyunca 373 depresyon hastasını tedavi etmiştir. İstatistiksel analizler plasebo için remisyon oranının %47, sertralin için %61 ve mianserin için ise %54 olduğunu ortaya koymaktadır (Malt ve ark.,1999).

Bu gibi durumlarda farmakodinamik etkilerin abartılması, belirli bir ilaca özgü tipik yan etkilerden kaynaklanır ve deneyimli bir araştırmacı için istatistiksel olarak önemli sayıda vakada, grup kimliğinin ipuçlarını verir. Bunun sonucu da hatalı pozitif bulguların ve sonuçların hatalı yorumlanması olarak karşımıza çıkmaktadır (Kirsch ve Sapirstein, 1998; Schulz, 1999 ve 2002).

Yakın dönemdeki bir örnekte bunu görmek mümkündür. Sarı kantaron ekstresi ile standart sentetik ilaç olan sertralin ve bir plasebo arasında antidepresan etkinlik karşılaştırmasının ABD'de gerçekleştirildiği geniş ölçekli bir çalışmanın sonuçları Nisan 2002'de yayımlanmıştır (*Hypericum* Depression Trial Study Group, 2002). Bu deney, kamu fonlarından 5 milyon USD üzerinde fon almıştır ve ilk elde edilen sonuçlar (başlangıca göre toplam HAMD skorunda değişim) üç grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Bu garip durumla karşı karşıya kalan araştırmacılar, hem uluslararası düzeyde hem de FDA tarafından antidepresan olarak onaylanan standart ilaç sertralin için ikinci bir sonuç gösterdiler. İlacın sarı kantaron ekstresi ve plaseboya göre en az 2 puanlık küçük bir avantaja sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ne yazık ki bu açıklama diğer verilerin göz ardı edilmesine dayanmaktadır. Çalışmanın "Tedaviye Körlük Değerlendirmesi" başlıklı kısmı aşağıdaki ifadeyi içermektedir: "Hekimler açısından doğru tahmin sertralin için %66, sarı kantaron için %29 ve plasebo için %36 idi (p=0.001). "Başka bir deyişle, doktorlar sertralin ile tedavi edilen 79 hastanın 52'sinde doğru grup kimliğini biliyorlardı!

Fakat bu çalışmadaki hekimler muhtemelen sertralinin bir şekilde etkili olmasını beklemişlerdir ve bu da bu ilacın elde ettiği küçük farkı ifade etmelerinin sebebini oluşturmaktadır.

Aynı olgu trisiklik antidepresanlarla gerçekleştirilen çalışmaların çoğu için de geçerli olup, sertralin örneğinde olduğundan daha büyük bir oran kullanılarak rapor edilmiştir. İlaca özgü yan etkiler bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların ortalama %30-60'ında görülür. Bu değer yeni sentetik antidepresanlar için %15-30, sarı kantaron ekstresi için ise %1-3 arasındadır!

Özetle, açık şekilde görüleceği üzere, antidepresan tedavide sentetik ya da bitkisel kaynaklı ürünlerin kullanımından bağımsız olarak, terapötik etkilerin üçte biri ile üçte ikisi hastanın kendini iyileştirebilme gücüne ve tedaviyi uygulayan hekim tarafından uyarılmalarına atfedilebilirken daha düşük bir oran ise ilaçların farmakodinamik etkilerine atfedilebilmektedir. Depresyona yönelik tüm önde gelen tedavi kılavuzları bilimsel olarak teyit edilmiş bu gerçeği göz ardı etmektedir, nitekim sentetik orjinli ilaçlar aşırı önemsenmekte ve "terapötik içeriğin" etkisi dikkate alınmamaktadır. Bu bulgunun pratiğe dökülmesi antidepresan tedavinin hem toleransının (Bkz. Böl. 2.2.9) hem de maliyetinin (Bkz. Böl. 1.5-4) iyileştirilmesi açısından çok önemlidir.

2.2.8 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar

5 Aralık 1984 tarihinde Alman Federal Sağlık Ajansı'na (The German Federal Health Agency) bağlı olan Komisyon E tarafından yayımlanan sarı kantaron monografı, *Hyperi-cum* preparatları için aşağıdaki endikasyonları içermektedir: psikootonomik (psikovejetatif) rahatsızlıklar, depresif duygudurum bozuklukları, anksiyete ve/veya sinirsel huzursuzluk (Blumenthal ve ark., 1998). Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te yer alan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmanın hiçbirisinin bu monografın yayımlandığı tarihte yayımlanmamış olduğu dikkate alınırsa; bulguların dayandığı sınırlı sayıdaki klinik verilerden dolayı, Komisyon E'nin bitkilerin terapötik uygulamalarının yeterince doğru şekilde değerlendirilmesi konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Günümüzde sahip olduğumuz bilgilere göre, doğru doz ve formda uygulandıklarında sarı kantarondan elde edilen ilaçların kesinlikle antidepresan olarak sınıflandırılmaları gerekmektedir. Sarı kantaron, genel antidepresan aktivitesiyle sadece psikootonomik rahatsızlıklarda ve anksiyete ve/veya sinirsel huzursuzlukta faydalı olabilir. Ancak, hastanın ürünü birkaç hafta kullanmaması durumunda ciddi bir gelişme beklenemez. Sarı kantaron preparatları akut etkiler yaratmazlar, bu nedenle günlük sedatif ya da uyku yardımcısı olarak kullanım için uygun değildirler.

Bu nedenle 1998 yılında Alman Federal İlaç ve Tıbbi Cihaz Enstitüsü (the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices), Komisyon E monografının endikasyonlarından farklı olarak "etkinliği kanıtlanmış ürünlerin yeni onayında "hafif ila orta şiddetteki depresyonda" şeklinde daha spesifik bir endikasyon kullanmıştır. Bu endikasyon ICD10 tanı kriterlerinden F32.0 ve F32.1'e karşılık gelmektedir ve kontrollü çalışmalarda kullanılan "dâhil edilme kriterleri" ile uyumludur (Tablo 2.4 ve 2.5). Pan-Avrupa ESCOP monografı ayrıca lCD 10 kriterleri F33.0 ve F33.1'i de içermektedir (ESCOP, 2003). Almanya'da

ambalaj üzerindeki bilgilendirmede "ürünün hafif ve orta şiddetteki depresyonda kullanım için olduğu" ifadesinin bulunması gerekmektedir.

Komisyon E monografında, sarı kantaron için günlük 2-4 g ham drog kullanılması önerilmektedir. Bu doz, ticari olarak satışta bulunan neredeyse tüm ürünlere (bitki: ekstre oranı 4:8 olan metanol ya da etanol ekstreleri) uyarlandığında önerilen minimum doz günde 300 mg, normal doz ise günlük 500-900 mg ekstre olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, Komisyon E monografında ifade edilen toplam 0.2-1 mg hiperisin doz önerisinin uygun olmadığı düşünülmüş ve Almanya'daki Federal İlaç ve Tıbbi Cihaz Enstitüsü (The Federal Institute for Drugs and Medical Devices) tarafından yürürlükten kaldırılmıştır. Günümüzde doz önerileri artık toplam hiperisine değil, nihai ilaçtaki toplam ekstre miktarına dayanmaktadır. Ancak ürünün hiperisin ve hiperforin içeriği halen dikkate alınmaktadır. Bölüm 2.2.4'te de ele alındığı üzere, sarı kantaronun metanollü ya da etanollü ekstresi yaklaşık olarak %0.1-0.3 hiperisin ve %1-6 hiperforin içermelidir. Önceki bölümlerde ifade edilen sebeplerden dolayı, depresyon hastalarına başlangıçta günlük doz olarak 500-1000 mg standardize ekstre reçete edilmektedir. Pozitif bir cevabın ardından idame tedavisi belirtilirse veya daha hafif vakalarda sadece belirli semptomlar tedavi gerektiriyorsa, günlük dozun 300-600 mg ekstre olması yeterli olacaktır.

1984 yılındaki monografta bile sarı kantaron tedavisinin olası bir yan etkisi olarak ışığa duyarlılıktan bahsedilmiştir. Bölüm 2.2.6'da açıklandığı üzere bu reaksiyon sarı kantaron preparatlarında bulunan hiperisinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, insanlarda bildirilen vaka sayısı terapötik dozlarda oldukça düşüktür (300.000 hastada 1 vaka; Schulz, 2001). Ancak, tıpkı Bölüm 2.2.6'da ifade edildiği üzere, önerilen günlük dozun 30 katına denk gelen tek doz (20-40 g ekstre), insanlarda ciddi fototoksik reaksiyonlara neden olabilir. Bu kadar ekstrem miktarda (bir intihar teşebbüsündeki gibi) alım gerçekleşirse, hiperisinlerin eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzun olması nedeniyle hastanın güneş ışığı ve diğer UV kaynaklarından 1 hafta uzak tutulması gerekir. Bu ciddi önlemin alınması durumunda çok yüksek düzeydeki aşırı dozlar bile ciddi komplikasyonlara sebep olmaz. Sarı kantaronun diğer ışığa duyarlılığı arttırıcı ilaçlarla etkileşebilmesi, ilave etki yaratması mümkündür ancak bugüne kadar bu şekilde bir durum bildirilmemiştir.

Son dönemde yapılan *in vitro* çalışmaların bulguları, sarı kantaronun içerdiği hiperisin nedeniyle katarakt oluşum riskini arttırıp arttırmadığı sorusunu ortaya çıkarmıştır (Schey ve ark., 2000; Sgarbossa ve ark., 2000). Deneysel çalışmaların ikisinde de sarı kantaron preparatları yerine izole edilen hiperisin kullanmıştır. Çalışmalardan birinde hiperisin buzağı lenslerinden izole edilen bir proteinde (α-kristalin), diğerinde ise buzağı lensinin kendisinde inkübe edilmiştir. İnkübatlardaki hiperisin konsantrasyonları ilkinde 50 μM (yaklaşık olarak 25 mg/L) ikincisinde ise 100 μM (yaklaşık olarak 50 mg/L) olacak şekilde hesaplanmıştır. Bu da insanlarda gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalarda ölçümlenen düzeylerle ciddi şekilde çelişmektedir (Bkz. Böl. 2.2.4). İlgili farmakokinetik çalışmalarda 14 gün boyunca günde 1800 mg (normal günlük dozun iki katı) sarı kantaron ekstresi uygulaması sonrasında ortalama plazma konsantrasyonu 30 μg/L olarak belirlenmiştir. Bu miktar yukarıda bahsedilen *in vitro* deneylerde kullanılan konsantrasyonların yaklaşık binde birine eşittir. Uzun süreli sarı kantaron kullanımı sırasında ya da sonrasında lens opasitesi hiç bildirilmemiştir. Ayrıca, katarakt oluşumu, hiperisizm (yüksek miktarlarda sarı kantaron tüketen çiftlik hayvanlarında görülen ışığa duyarlılık) olarak bilinen durumun tipik bir özelliği değildir.

Fakat sarı kantaron preparatları ve belirli ilaçların eş zamanlı kullanımına ilişkin önemli riskler bulunmaktadır. Pek çok çalışmada sarı kantaron ile farmakokinetik etkileşimlerin, ilaçları metabolize eden CYP3A4 enzimi ve taşıyıcı protein P-glikoproteini ile gerçekleştiğini göstermektedir. Bu etkileşimlerde diğer mekanizmaların da yer alması mümkündür. Bugüne kadar araştırmacılar sarı kantarondaki spesifik içeriklerle bu etkileşimleri ilişkilendirememiştir. Son yıllarda sarı kantaronla ilgili etkileşimler dikkatli bir şekilde araştırılmış, çok sayıda yayında önemli etkileşimler tarif edilmiştir (Ernst ve ark., 1998; Schulz, 2001; Johne ve ark., 2002). Mevcut klinik ve deneysel verilere dayanarak, dar terapötik aralıklı siklosporin ya da takrolimus türü immunosupresan ilaçlar, kumarin tipi antikoagülanlar ya da proteaz inhibitörü veya nonkompetitif revers transkriptaz inhibitörü virostatik ilaçları kullanan hastalarda sarı kantaron ekstresinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca, sarı kantaron ekstresi diğer antidepresanlarla, özellikle de SSRi'ler ile kombine edilmemelidir.

Sarı kantaronun ikinci en sık etkileşimi de oral kontraseptiflerdir. Sarı kantaron ekstresi kullanımı ile ani kanama, lekelenme, menstrüal siklus bozuklukları ve oral kontraseptif ilaçların etkinliğinde azalma görülmüştür. Bugüne kadar 11 kadında sarı kantaronla eş zamanlı ilaç tedavisi ile istenmeyen gebelik bildirilmiştir (Schwarz ve ark., 2003; Henderson ve ark., 2002). Fakat sarı kantaron ekstreleri ile tedavinin oral kontraseptiflerle kombinasyonu üzerindeki etkisini araştıran klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. 10 kadında sarı kantaron ile yapılan tedavi sırasında etinilestradiol konsantrasyonlarında anlamlı değişiklikler oluşmamıştır (Käufeler ve ark., 2000). Daha sonraki iki açık çalışmada (Hall ve ark., 2003; Pfrunder ve ark., 2003), 12 ve 17 kadından oluşan gruplar 3 menstrüal döngü süresince ya 20 µg etinilestradiol ve 150 µg desogestrel kombinasyonu ya da 35 µg etinilestradiol ve 1 mg noretindron kombinasyonu kullanmıştır. İlk menstrüal döngü kontrol olarak alınmış, ikinci ve üçüncü döngülerde günlük olarak 600-900 mg ya da 900 mg kuru sarı kantaron ekstresi kullanılmıştır. Endojen hormon düzeyi (östradiol ve progesteron) ölçümleri 3 aylık çalışma süresince 29 denekten hiçbirinin ovülasyon yaşamadığını göstermiştir. Desogestrelin (metabolit 3-ketodesogestrel olarak) AUC değerinde yaklaşık %40 oranında anlamlı bir düşüş gerçekleşmiş, etinilestradiol ve noretindronun kandaki düzeyleri ise değişmemiştir. Her iki çalışmada da ani kanamada bir artış (kontrol döngüsüne kıyasla 2-3 kat daha sık) bildirilmiştir. Bu durumu göz önünde bulunduran araştırmacılar, artan kanamanın bir sonucu olarak istenmeyen gebelik açısından olası bir risk oluşabileceğini ifade etmiştir. Fakat, bu hipotez şüphelidir, nitekim bu tür kontraseptif kullanan kadınların %20-60'ı enzim uyarıcı herhangi bir destek tedavi kullanılmadıklarında bile ara kanama şikayeti bildirmişlerdir (Rosenberg ve ark., 1996). Kadınlar tarafından tamamen subjektif şekilde raporlanan bu etkiler muhtemelen nosebo etkiden kaynaklanmaktadır (denekler çalışmanın başında bu olasılık hakkında bilgilendirilmişlerdir, çalışmada kör kullanılmamıştır).

Spontane olarak bildirilen ani kanama vakalarına ilişkin olası etkileşimler için tamamen farklı bir değerlendirme yapılmalıdır. 1991 ve 1999 yılları arasında yaklaşık 9 milyon insan bir sarı kantaron ürünü olan Jarsin® ile tedavi edilmiştir. Bu süre zarfında sadece 8 ani kanama vakası bildirilmiştir. Jarsin® kullanıcılarının yaklaşık dörtte üçünün kadın olması nedeniyle doğurganlık döneminde bulunan en az 4 milyon kadın ürünü kullanmıştır. Bu da bu yaş grubunda tedavi gören her 1 milyon kadının 0.5'inde vaka anlamına gelmektedir (Schulz ve Johne, 2004). Bu insidans, düşük doz östrojen preparatları alınması durumunda

beklenenden yüzlerce kat daha düşüktür (Rosenberg ve ark., 1996). Bu nedenle de bildirilen ani kanamaların ve istenmeyen gebeliklerin bazılarının son yıllarda sarı kantaronun hatalı tanıtımından kaynaklandığından şüphelenilmelidir.

Diğer nadir görülen yan etkiler ise gastrointestinal şikayetler, alerjik cilt reaksiyonları, yorgunluk ve huzursuzluktur (Ernst ve ark.,1998). Sarı kantaronun, gebeler ve emziren kadınlar üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut deneyim ve klinik verilerin olmaması nedeniyle, uygun bir profesyonelin gözlemi olmaksızın sarı kantaronun bu koşullardaki kontrendikasyonuna karşı dikkatli olunmalıdır.

2.2.9 Terapötik Önem

Depresyon en yaygın psikiyatrik rahatsızlıktır. Epidemiyolojik çalışmalarda popülasyonun tamamı için depresif semptomların prevalansı %13-20, ağır depresyonun prevalansı ise %2-5 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle depresif duygudurum bozukluğu, kısa depresif reaksiyonlar ve hafif depresif vakaları içeren uyum bozukluğu tam anlamıyla klinik depresyona kıyasla genel popülasyonda 5-10 kat daha sık görülmektedir. Tedavi gerektiren depresif bozuklukların yaşam boyu prevalansı yaklaşık %10-20 arasındadır, çünkü depresif bozuklukların nüks oranı yüksektir ve duygudurum bozuklukları depresyona kadar gidebilmektedir. Tedavi edilmeyen depresyon atakları genellikle 6 ila 9 ay sürer. Uzman hekim tarafından reçete edilen antidepresan ilaç tedavisi ise genellikle 1-3 ay arası sürdürülür. Depresyon her yaş döneminde görülse de istatistiksel olarak zirve noktası 50 yaş civarıdır (Riederer, 1993; Smith,1992).

Epidemiyolojik veriler depresyon hastalarının çoğunun nöroloji ya da psikiyatri uzmanları tarafından tedavi edildiğini ve pek azının tedavi için hastaneye yatırıldığını göstermektedir. Depresyon hastalarının çoğu aile hekimleri tarafından ayakta tedavi edilmektedir. Ancak genel uygulama açısından antidepresan ilaç seçiminde iki kriter özel olarak önem taşımaktadır; tolerans (yan etkilerinin olmaması) ve tedavi maliyetleri.

Yan etkiler, genel olarak trisiklik antidepresan kullanan hastaların %30 ila 60'ında, daha yeni nesil antidepresan kullanan hastaların ise %13 ila 30'unda görülmektedir. Genel olarak bu etkiler ilacın başlanmasından sonraki birkaç gün içerisinde, tedaviye yanıt oluşmadan önce gözlenir. Özellikle çalışan hastalar bu yan etkileri (sedasyon!) sorun olarak görmekte ve ilacı kullanmayı kendi kararları ile bırakmakta ve kendilerini terapötik yarardan faydalanma şansından mahrum etmektedirler. Diğer yandan, yaklaşık 8000 hasta üzerinde gerçekleştirilen bazı gözlemsel çalışmalar (Albrecht ve ark., 1994; Woelk ve ark., 1994; Schakau ve ark., 1996), sarı kantaron ekstrelerinde görülen yan etkilerin insidansının sadece %1-3 olduğunu göstermektedir ki bu değer sentetik antidepresanlardan 10 kat düşüktür.

Yeni sentetik antidepresanların geliştirilmesinin yüksek maliyeti nedeniyle (Bkz. Böl.1.5) günlük tedavi maliyetleri ortalama olarak sarı kantaron preparatları ve daha eski bir ilaç olan ve çok sayıda yan etkisi bulunan amitriptilin için 40 senttir. Bu maliyet alfa-2 antagonistleri ve SSRi'ler için günlük olarak 1.5 ile 2.00 USD arasında değişmektedir. İlaç Reçete Raporu (Lohse ve ark., 2002) yazarları tarafından önerilen "arttırma stratejileri" ve hekimlerin en az yan etkisi ve en düşük maliyeti olan ve hastalar tarafından en iyi şekilde kabul edilen ilaçları reçete etmesi hem etik hem de maliyet açısından bakıldığında gelecekteki tek doğru çözüm olarak görülmektedir.

2.2.10 Tıbbi Bitkisel Ürün

2004 tarihli Rote Liste'de (Kırmızı Liste), Almanya'da satışta bulunan sadece sarı kantaron içeren 34 ürün kayıtlıdır. Bu ürünlerin tamamı, farmakolojik açıdan aktif içerik olarak kuru sarı kantaron ekstresi içermektedir. 1998'den beri sarı kantaron ürünleri Alman Federal İlaç ve Tıbbi Cihaz Enstitüsü (The German Federal Institute for Drugs and Medical Devices) tarafından "hafif ve orta şiddetli depresyon" endikasyonu ile onaylanmaktadır.



Kaynakça

Albrecht M, Hilbner WD, Podzuweit H, Schmidt U (1994) Johanniskraut-Extrakt zur Behandlung der Depression. Der Kassenarzt 41:45-54.

Anonymus (2002) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: CPMP/ EWP/518/97 rev 1.EMEA 2002.

Araya OS, Ford EJH (1981) An investigation of the type of photosensitization caused by the ingestion of St. John's wort (Hypericum perforatum) by calves.J Comp Pathol 91:135-141.

Bergmann R, Nüßner J, Demling J (1993) Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen. TW Neurol Psychiatr 7: 235-240.

Bernd A, Simon S, Ramirez Bosca A, Kippenberger S, Diaz Alperi J, Miquel J, Villalba Garcia JF, Pamies Mira D, Kaufmann R (1999) Phototoxic effects of Hypericum extract in cultures of human keratinocytes compared with those of Psoralen. Photochemistry and Photobiology 69: 218-221.

Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS (1998) Activity profiles of two hyperforin- containing hypericum extracts in behavioral models. Pharmacopsychiat 31(Suppl): 22-29.

Biber A, Fischer H, Römer A, Chatterjee SS (1998) Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extract in rats and human volunteers. Pharmacopsychiat 31(Suppl): 36-43.

Bladt S,Wagner H (1994) Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract.J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 57-59.

Blumenthal M,Hall T,Goldberg A et al. (eds.) (2002) The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, TX: American Botanical Council.

Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick, B, Munizza C (1999) Effectiveness of antidepressants: meta-analysis of dose-effect relationship in randomised clinical trials. Brit J Psychiatry 174: 297-303.

Bove GM (1998) Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St. John's wort. The Lancet 352:1121-1122.

Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S,Pawlowska M (2000) Comparison of extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression:a double-blind, randomized pilot study. Clin Therap 22: 411-419.

Brockmöller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hülbner WD, Roots I (1997) Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. Pharmacopsychiatry 30 (Suppl): 94-101.

Butterweck V, Petereit F, Winterhoff H, Nahrstedt A (1998) Solubilized hypericin and pseudohypericin from Hypericum perforatum exert antidepressant activity in the forced swimming test. Planta Med 64: 291-294.

Butterweck V, Wall A, Liefländer-Wulf U, Winterhoff H, Nahrstedt A (1997) Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. Pharmacopsychiatry 30 (Suppl): 117-124.

Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo CB et al. (2002) Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. Psychopharma cology 164: 423-8.

Chatterjee SS, Nöldner M, Koch E, Erdelmeier C (1998) Antidepressant activity of Hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility. Pharmacopsychiat 31 (Suppl): 7-15.

Czygan FC (1993) Kulturgeschichte und Mystik des Johanniskrautes. Z Phytother 14: 276-281.

Daniel K (1939) Inhaltsstoffe und Prüfmethoden homöpathisch verwendeter Arzneipflanzen. Hippokrates lo: 5-6.

De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentzsch KR (1999) Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. European Neuropsychopharmacology 9: 461-8.

Engelhardt A (1962) Justinus Kerner und das Johanniskraut. Apotheker-Dienst Roche 3: 51-55.

Erdelmeier CAJ (1998) Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of hypericum perforatum L. Pharmacopsychiat 31 (Suppl): 2-6.

Ernst E (1999) Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet 354: 2014-5.

Ernst E, Rand JI, Barnes J, Stevinson C (1998) Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (Hypericum perforatum L.). Eur J Clin Pharmacol 54: 589-594.

ESCOP (2003) Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Hyperici herba - St John's Wort. Thieme Stuttgart New York, 2003.

Fox E, Murphy RF, Mccully CL, Adamson PC (2001) Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of hypericin in nonhuman primates. Cancer Chemother Pharmacol 47: 41-44.

Franklin M, Chi J, McGavin C, Hockney R, Reed A, Campling G, Whale RWR, Cowen PJ (1999) Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of hypericum extract (LI 160) in healthy volunteers. J Biol Psychiat, in press.

Gaster B, Holroyd J (2000) St John's wort for depression. A systematic review.Arch Intern Med 160: 152-156.

Gensthaler BM (2001) Johanniskraut ist Placebo überlegen. Pharm Ztg 146 Nr. 24 (Vorläufige Mitteilung vom 24.06.01).

Giese AC (1980) Hypericism. Photochem Photobiol Rev 5: 229-255.

Gobbi M (1999) Hypericum perforatum L. extract does not inhibit 5-HAT transporter in rat brain cortex. Arch Pharmacol 360: 262-269.

Golsch S, Voeks E, Rakoski J, Brockow K, Ring J (1997) Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskrautextrakt-Präparate. Der Hautarzt 48: 249-252.

Gordon J (1998) SSRis and St John's wort: possible toxicity? Am Fam Physician 62: 31.

Greenson JM, Sanford B, Monti DA (2001) St. John's Wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacolocical, toxicological and clinical literature. Psychopharmacology 153: 402-14.

Gulick RM, McAuliffe V, Holden-Wiltse J et al.: Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. Ann Intern Med 130: 510-514, 1999.

Halama P (1991) Wirksamkeit des Johanniskrautextraktes LI 160 bei depressiver Verstimmung. Nervenheilkunde 10: 250-253.

Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hammann MA et al. (2003) The interaction between St John's wort and oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther 74: 525-535.

Hamilton M (1960) A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-61.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (eds) (1993) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th edition, Drogen E-0. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp. 268-292.

Hänsgen KD, Vesper J (1996) Antidepressive Wirksamkeit eines hochdosierten Hypericum Extraktes. Münch Med Wschr 138: 29-33.

Harrer G (1999) Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. Arzneim-Forsch/Drug Res 49: 289-296.

Harrer G, Hülbner WD, Podzuweit H (1994) Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study.J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 28-28.

Harrer G, Schmidt U, Kuhn U (1991) "Alternative" Depressionsbehandlung mit einem Hypericum Extrakt (Alternative treatment of depression with an extract of Hypericum). TW Neurol Psychiatr 5: 710-716.

Harrer G, Schulz V (1994) Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of hypericum. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 6-8.

Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P (2002) St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol 54:349-56.

Hoffmann J, Külhl ED (1979) Therapie von depressiven Zuständen mit Hypericin (Therapy of depressive states with St. John's Wort). Z Alig Med 55: 776-782.

Hülbner WD, Lande S, Podzuweit H (1994) Hypericum treatment of mild depression with somatic symptoms. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 12-14.

Hypericum Depression Trial Study Group: Effect of Hypericum perforatum (St. John's Wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. JAMA 287: 1807-14, 2002.

Jenike MA (ed) (1994) Hypericum: a novel antidepressant. J Geriatr Psychiatry Neurol 7: Sl-S68.

Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M and Roots I (1999) Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum). Clin Pharmacol Ther 66: 338-345.

Johne A, Mai I, Bauer S et al. (2002) Übersicht zu Interaktionsstudien mit Johanniskrautextrakten. In: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D (eds) Phytopharmaka VII - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff, Darmstadt, pp. 149-161.

Kako MDN, Al-Sultan II (1993) Studies of sheep experimentally poisoned with Hypericum perforatum. Vet Hum Toxicol 35: 298-300.

Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M (2001) Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. Pharmacopsychiatry 34: 96-103.

Kasper S (2001) Hypericum perforatum - a review of clinical studies. Pharmacopsychiatry 34 Suppl 1: pp. 51-S55.

Käufeler R, Meier B, Brattström A (2000) Johanniskrautextrakt Ze 117 - Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit. In: Reitbrock N, Donath F, Loew D, Roots I, Schulz V, eds. Phytopharmaka VI Forschung und Klinische Anwendung. Darmstadt: Steinkopff; 2000:84-9.

Kerb R, Brockmöller J, Staffeldt B, Ploch M, Roots I (1996) Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. J Clin Pharmacol Therapeutics 40: 2087-2093.

Kirsch I, Sapirstein G (1998) Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. Prevention & Treatment, 1, Article 0002a. Available on the World Wide Web: *http:l/journals.apa.org/prevention/volume1/preoo1000ia.html.*

Kugler J, Weidenhammer W, Schmidt A, Groll S (1990) Therapie depressiver Zustände (Therapy of depressive disorders). Z Alig Med 66: 21-29.

Laakmann G, Schülle C, Baghai T, Kieser M (1998) St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for clinical efficacy. Pharmacopsychiatry 31 (Suppl 1): 54-59.

Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M (2002) Efficacy of St. John's Wort WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 159: 1361-366.

Lehrl S, Willemsen A, Papp R, Woelk H (1993) Ergebnisse von Messungen der kognitiven Leis Leistungsfähigkeit bei Patienten unter der Therapie mit Johanniskraut-Extrakt. Nervenheilkunde 12: 281-284.

Lenoir S, Degenring FH, Saller R (1999) A double-blind randomized trial to investigate three different concentrations of a standardised fresh plant extract obtained from the shoot tips of Hypericum perforatum L. Phytomedicine 6: 141-146.

Leuschner J (1995) Gutachten zur experimentellen Toxikologie von Hypericum-Extrakt LI 160. Lichtwer Pharma GmbH, Berlin.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls M, Weidenhammer W, Melchart D (1996) St. John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. Br Med J 313: 253-258.

Lohse MJ, Lorenzen A, Möller-Oerlinghausen B (2002) Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungsreport 2002. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 641-678.

Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke 0, Loeb M (1999) The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: Randomised double blind study. BMJ 318: 1180-4.

Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, Möller HJ (1994) Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 29-33.

Melzer M, Fuhrken D, Kolkmann R (1998) Hyperforin im Johanniskraut. Deutsche Apotheker Zeitung 138: 56-62.

Müller WE (2003) Current St. John's wort reseach from mode of action to clinical efficacy. Pharmacolocical Research 47: 101-9.

Müller WE, Chatterjee SS (eds) (1998) Hyperforin and the antidepressive activity of St. John's wort. Pharmacopsychiat 31 (Suppl):1-60.

Müller WE, Kasper S (eds) (1997) Hypericum Extract (LI 160) as an herbal antidepressant. Pharmacopsychiat 30 (Suppl II): 71-134.

Müller WE, Schäfer C, Rolli M, Wonnemann R (1997) Effects of hypericum extract LI 160 on neurotransmitter uptake systems and beta-adrenergic receptor density. Pharmacopsychiat 30 (Suppl): 102-107.

Müller WE, Singer A, Wonnemann M (2001) Hyperforin - Antidepressant activity by a novel mechanism of action. Pharmacopsychiatry 34 Suppl 1: S98-S102

Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schafer C (1998 a) Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. Pharmacopsychiat 31 (Suppl): 16-21.

Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Rolli M, Schafer C, Hafner U (1998 b) Wirkungen von standardisiertem Johanniskraut-Extrakt (LI 160) in biochemischen Modellen antidepressiver Wirksamkeit. Psychopharmakotherapie 5 (Suppl 8): 40-45.

Mulrow CD, Williams JW, Chiquette E et al. (2000) Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. Am J Med 108: 54-64.

Mulrow CD, Williams JW, Trivendi M (1999) Treatment of depression: newer pharmacotherapies. AHCPR publication no. 99-Eo14.

Nahrstedt A, Butterweck V (1997) Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. Pharmacopsychiat 30 (Suppl): 129-134.

Nathan PJ (1999) The experimental and clinical pharmacology of St John's wort (Hypericum perforatum L.). Molecular Psychiatry 4: 333-338.

Niesel S (1992) Untersuchungen zum Freisetzungsverhalten und zur Stabilität ausgewählter wertbestimmender Pflanzeninhaltsstoffe unter besonderer Berücksichtigung moderner phytochemischer Analysenverfahren. Inaugural-Dissertation. Freie Universitat Berlin.

Noldner M, Schatz K (2002) Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test. Planta Med 68: 577-580.

Orth HCJ, Hauer H, Erdelmeier CAJ, Schmidt PC (1999) Orthoforin: The main degradation product of hyperforin from Hypericum perforatum L. Pharmazie 54: *76-n.*

Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J (2003) Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. Br J Cin Pharmacol 56: 683-90.

Philipp M, Kohnen R, Hiller KO (1999) Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. BMJ 319: 1534-9.

Porsolt RD, Lenegre A, McArthur RA (1991) Pharmacological models of depression. In: Animal Models in Psychopharmacology - Advances in Pharmacological Sciences. Birkhauser, Basel (Switzerland) 1991, pp. 137-159.

Quandt J, Schmidt U, Schenk N (1993) Ambulante Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Verstimmungen. Der Allgemeinarzt 2: 97-102.

Raffa RB (1998) Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St. John's wort reveals *a* receptor binding. Life Sciences 62: 265-270.

Riederer P, Laux G, Pöldinger W (1993) Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch, Vol. 3: Antidepressiva und Phasenprophylaktika. Springer-Verlag Vienna New York, pp. 1-10.

Rosenberg MJ Waugh MS, Higgins SE (1996) The effect of desogestrel, gestadone, and other factors on spotting and bleeding. Contraception 53: 85-90.

Schakau D, Hiller KO, Schultz-Zehden W, Teschner F (1996) Nutzen/Risiko-Profil von Johannis krautextrakt. STEI 300 bei 2404 Patienten mit psychischen Stiirungen unterschiedlicher Schweregrade. Psychopharmakotherapie 3: 116-122.

Schempp CM, Winghofer B, Langheinrich M, SchopfE, Simon JC (1999) Hypericin levels in human serum and interstitial skin blister fluid after oral single-dose and steady-state administration of Hypericum perforatum extract. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 12: 299-304.

Schey KL, Patat S, Chignell CF, Datillo M, Wang RH, Roberts JE: Photooxidation oflens a-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's wort). Photochemistry and Photobiology 2000; 72: 200-203.

Schlich D, Braukmann F, Schenk N (1987) Behandlung depressiver Zustandsbilder mit Hypericum (Treatment of depressive disorders with Hypericum). Psycho 13: 440-447.

Schmidt U, Harrer G, Kuhn U, Berger-Deinert W, Luther D (1993) Wechselwirkungen von Hypericum-Extrakt mit Alkohol. Nervenheilkunde 12: 314-319.

Schmidt U, Schenk N, Schwarz I, Vorberg G (1989) Zur Therapie depressiver Verstimmungen (On the therapy of depressive disorders). Psycho 15: 665-671.

Schrader E, Meier B, Brattstrom A (1998) Hypericum treatment of mild to moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. Human Psychopharmacology 13: 163-169.

Schrader E, on behalf of the Study Group (2000) Equivalence of St John's wort extract (ZE 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild to moderate depression. Int Clin Psychopharmacol 15: 61-68.

Schulz V (1999) Stellenwert von Hypericum-Extrakten in der Therapie leichter bis mittelschwer er Depressionen. In: Loew D, Blume H, Dingermann T (eds) Phytopharmaka V - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, pp. 151-156.

Schulz V (2000) The psychodynamic and pharmacodynamic effects of drugs: a differenciated evaluation of the efficacy of phytotherapy. Phytomed 7: 73-81.

Schulz V (2001) Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. Phytomed 8:152-160.

Schulz V (2002) Clinical trials with hypericum extracts in patients with depression - Results, comparisons, conclusions for therapy with antidepressant drugs. Phytomed 9: 468-74.

Schulz V, Johne A (2004) Side effects and drug interactions. In: Müller WE (ed) Milestones in Drug Therapy: St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety. Birkhauser. Basel (Switzerland) 2004.

Schwarz UL, Biischel B, Kirch W (2003) Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. Br J Clin Pharmacol 55: 112-113.

Sgarbossa A, Angelini N, Gioffre D, Youssef T, Lenci F, Roberts JE: The uptake, location and fluorescence of hypericin in bovine intact lens. Current Eye Research 2000; 21: 597-601.

Shelton CR, Keller MB, Gelenberg A et al. (2001) Effectiveness of St. John's wort in major depression: a randomized controlled trial. JAMA 285: 1978-85.

Smith AL, Weissmann MM (1992) Epidemiology. In: Paykel ES (ed) Handbook of Affective Disorders. Churchill Livinstone, 2nd edition, pp. 111-129.

Sommer H, Harrer G (1994) Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of a hypericum preparation in 105 mildly depressed patients. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 9-11.

Stevinson C, Ernst E (1999) Safety of hypericum in patients with depression. A comparison with conventional antidepressants. CNS Drugs 11: 125-132.

Suzuki 0, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H (1984) Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. Planta Med 50: 272-274.

Thiebot M, Martin P, Puech AJ (1992) Animal behavioral studies in the evaluation of antidepressant drugs. Brit J Psych 160 (Suppl. 15): 44-50.

Van Gurp G, Meterissam GB, Haiek LN, McCruscer J, Bellavance F (2002) St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. Canadian Family Physician 48: 905-912.

Volz HP (1997) Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients - an overview. Pharmacopsychiat 30 (Suppl): 72-76.6.

Volz HP, Hänsel R (1995) Hypericum (Johanniskraut) als pflanzliches Antidepressivum. Psychopharmakotherapie 2: 1-9.

Volz HP, Laux P (2000) Potential treatment for subthreshold and mild depression: A comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. Comprehensive Psychiatry 41: 133-137.

Vorbach F.U,Arnoldt KH, Christi D (1997). Effectiveness and tolerance of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. Pharmacopsychiat 30 (Suppl): 81-85.

Vorbach EU, Hülbner WD,Arnoldt KH (1994) Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1): 19-23.

Werth W (1989) Psychotonin M versus Imipramin in der Chirurgie (Psychotonin M vs. imipramine in surgery). Der Kassenarzt 15: 64-68.

Wheatley D (1997) Amitriptyline-controlled trial of hypericum extract LI 160. Pharmacopsychiat 30 (Suppl): 77-80.

Wheatley D (1999) Hypericum in seasonal affective disorder (SAD). Current Medical Research and Opinion 15: 33-37.

Winterhoff H, Hambrügge M, Vahlensieck W (1993) Testung von Hypericum perforatum L. im Tierexperiment. Nervenheilkunde 12: 341-345.

Woelk H (2000) St John's wort extract versus tricyclic antidepressant: a randomised, controlled study in mild to moderate depression. BMJ321:536-539.

Woelk H, Burkard G, Grunwald J (1994) Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study in 3250 patients. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (Suppl 1):34-38.

Yue YY,Gerden B (2000) Letter to the editor. Lancet 355: 576-7.

2.3 Bir Anksiyolitik Olarak Kava

2.3.1 Giriş

Avrupalılar 18. yüzyılda Okyanusya ada dünyasını keşfettiklerinde kava içeceğinden haberdar olmuşlardır. Polinezya, Melanezya ve Mikronezya yerlileri tarafından kava bitkisinin (*Piper methysticum*) büyük köksapları, hasat edilip ezildikten sonra bilinci etkilemeyen rahatlatıcı, gevşetici özellikleri olan bir içecek elde etmek için su ve hindistancevizi sütü ile karıştırılarak tüketilmiştir. Kavanın psikotropik etkiden sorumlu bileşiğini izole etmek ve kimyasal yapısını aydınlatmak amacıyla pekçok çalışma yürütülmüştür. 1966 yılında Alman Farmakolog H. J. Meyer, kava içeceğinin karakteristik etkilerinin kavapironlardan (kavalaktonlar) kaynaklandığını kanıtlamıştır. Bu bileşiklerin sudaki çözünürlüğü zayıftır ve yüksek biyoyararlanım için hassas bir şekilde parçalanmış olmaları gerekmektedir. Konvansiyonel ilaç piyasasına çıkan ilk kava ürünü sentetik kavain içeriyordu. Hemen sonrasında çıkan kava ürünleri ise kava kökünden elde edilen ekstreleri içermiştir; sadece ekstre içeren ürünler gerçek bitkisel ilaç olarak kabul edilmiştir. Kava preparatlarının farmakolojik ve klinik özellikleri Hänsel ve arkadaşları (1999) tarafından incelenmiştir.

2.3.2 Botanik Tanımlama

Kava bitkisi (*Piper methysticum*) 2-3 m yüksekliğe kadar büyür. Geniş, sert yaprakları vardır ve mısır başağı şeklinde dizilmiş çok sayıda küçük çiçeği bulunur. Ham drog geniş, dallı ve sulu olan, 10 kg'a kadar ağırlığa ulaşabilen köksap kısmından elde edilir (Şekil 2.15). Kava bitkisinin gerçek kökeni bilinmemektedir, ancak Vanuatu (önceden New Hebrides

olarak biliniyordu) olabileceği düşünülmektedir. Polinezyalıların Pasifik adaları çevresine yerleşmesi ile bu bitki Hawaii'ye kadar ulaşmıştır. Günümüzde kava bitkisinin ticari amaçla kültürü yapılmaktadır ve artık doğal olarak yetişmemektedir.



Şekil 2.15. ▲ Kava (*Piper methysticum*): Genç bitkinin kökleri

2.3.3 Ham Drog ve Ekstre

Ham drog kurutulmuş köksap kısmını içermektedir. Hafif bir aromatik kokuya ve biraz acı, sabunsu, keskin bir tada sahiptir. Bir parça kava kökü çiğnenmesi dilde uzun süreli uyuşmaya neden olur ve tükürük salgılanmasını uyarır.

Kava içeceği, kurutulmuş köksapın ezilmesi ya da dövülmesinden sonra soğuk suda yumuşatılarak sıvı kısmın süzülmesi ile elde edilir. Tıbbi ekstreler kurutulmuş bitkinin etanol-su karışımı (%30 kavapiron içeren ekstreler için) ya da aseton-su karışımı (%70 kavapiron içeren ekstreler için) ile ekstre edilmesiyle elde edilir. Her iki preparatta da bitki:ekstre oranı yaklaşık 12-20:1 şeklindedir. Kavapironlar suda çok düşük bir çözünürlüğe sahiptirler ve tıbbi amaçla kullanımı durumunda kolloidal bir çözelti içine eklenmeleri ya da gastrointestinal sistemdeki emilimi arttırabilmek için çok küçük parçalar haline getirilmeleri gerekmektedir.

2.3.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz, Farmakokinetik

Kava köksapı ana aktif bileşikleri (Bkz. Böl.1.2) bilinen birkaç bitkisel üründen biridir. Bunlar; kavapiron (kavalaktonlar) yapısındaki kavain (ham drogta %1-2), dihidrokavain (%0.6-1), metistisin (%1.2-2) ve dihidrometistisindir (%0.5-0.8). Kurutulmuş bitki, kavain üzerinden hesaplanmış en az %3.5 kavapiron içermelidir. Kavainlerin, kantitatif analizleri HPLC veya elektrokinetik kromatografi yöntemleri ile veya fotometrik analizler ile gerçekleştirilmektedir (Lechtenberg ve ark., 1999). Sudaki düşük çözünürlüklerine karşın kavain ve dihidrokavain'in gastrointestinal sistemden emildiği ortaya konmuştur. Fareler üzerinde gerçekleştirilen deneylerde %70 kavapiron içeren kava ekstresinin 100 mg/kg dozda uygulanmasından 30 dakika sonra ölçülen plazma kavain düzeyi yaklaşık 2 µg/mL olarak belirlenmiştir. Beyin dokusundaki kavain düzeyleri de yaklaşık olarak aynı düzeyde olup plazma düzeyleri ile aynı süreci takip etmiştir. Kavapironların plazmadaki yarılanma ömürleri 90 dakika ile birkaç saat arasında değişmektedir. Biyoyararlanım ise büyük ölçüde galenik formülasyona dayanmaktadır ve farklı preparatlar arasında 10 kata varan farklılıklar görülebilmektedir (Hänsel ve ark., 1999).

2.3.5 Farmakoloji ve Toksikoloji

Kavain-metistisin tipinin dört pironu genel olarak kas gevşetici ve antikonvülsan olarak etki gösterirler; etkileri mefenesin ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Deneysel striknin zehirlenmesine karşı güçlü bir koruyucu etki sergilemektedirler ve bu açıdan daha önce bilinen tüm narkotik olmayan striknin antagonistlerinden daha üstündürler. Kavainler ve metistisinler, limbik sistemin tavşanların ilgili beyin alanlarının elektrikle uyarılması ile ölçümlenen uyarılabilirliğini düşürürler; bu da benzodiazepinin neden olduğu etkinin aynısıdır. Metistisin ve dihidrometistisin, fareler ve sıçanlarda belirgin nöroprotektif etkiler gösterir, orta serebral arterin ligasyonundan kaynaklanan iskemik damar tıkanıklığı hacmini önemli düzeyde azaltırlar. Bu iki metistisinin bu iskemik modelde memantin ile aynı etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak kavainler, topikal anestezikler olan kokain ve benzokaine yakın güce sahip lokal anestezik etki gösterirler (Jamieson ve ark., 1989; Backhaus ve Krieglstein, 1992). Platelet modellerinde gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda, ekstrelerden izole edilen kavapironların yanı sıra kava ekstrelerinin de monoamin oksidaz B (MAO-B)'yi inhibe ettikleri görülmüştür. Bu fonksiyonları da psikotropik etkileri için önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Uebelhack ve ark., 1998). Başka bir grup araştırmacı da kavapironların GABA-A reseptörleri ile etkileştiğini, ancak sıçanlara verildiklerinde nörotransmiter olan dopamin ve serotoninin santral sinir sistemindeki düzeylerini etkilemediklerini bildirmiştir (Boonen ve Häberlein, 1998; Boonen ve ark., 1998). Kava ekstrelerinin ve bileşiklerinin farmakolojisine dair kapsamlı güncel veriler bize, etkilerini büyük olasılıkla; GABA-A reseptör kompleksi üzerinde allosterik etki, voltaj uyarımlı Na kanal inhibisyonu ve H3 reseptörüne atak yapmak suretiyle gösterdiklerini düşündürmüştür (Kretzschmar, 1995; Hänsel ve ark., 1999).

%70 kavapiron içeren bir kava ekstresi sıçanlarda ve köpeklerde 26 haftalık bir süre boyunca toksik etkiler açısından test edilmiştir. Maksimum dozu belirlemek için sıçanlarda 320 mg/kg, köpeklerde ise 60 mg/kg dozlar test edilmiştir. Karaciğer ve böbrek dokularında gözlenen hafif histopatolojik değişiklikler, test edilen en yüksek dozun etkisiyle

meydana gelmiştir. Köpeklerde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın 24 mg/kg/gün doz tolere edilebilirken; bu değer sıçanlarda 20 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir. Aynı ekstrenin mutajenik potansiyelleri ile ilgili herhangi bir kanıt ortaya konmamıştır. Genotoksisite için sadece dihidrometistisin test edilmiş ve herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir (Kretschmar,1995; Hänsel ve ark.,1999).

Avustralya ve Güney Denizi bölgesinde kava içeceklerinin tüketilmesi ile insanlarda toksik reaksiyonlara ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Haftada 300-400 g kuru köksap tozu tüketiminin ardından aşağıdaki semptomlar gözlenmiştir: Ataksi, ciltte kızarıklık/döküntü, saç dökülmesi, ciltte ve göz akında sararma, el ve ayak tırnaklarında sararma, gözlerde kızarıklık, işitme bozukluğu, görsel uyum zorlukları, yutma zorlukları, solunum problemleri, iştah kaybı ve kilo kaybı. Bu tip şikayetlere neden olan dozun, klinik olarak test edilen (Tablo 2.6) ve önerilen terapötik dozun en az 100 katı olduğu ifade edilmiştir (Hänsel ve ark., 1999).

2.3.6 Klinik Etkinlik

Anksiyolitik ilaçların terapötik etkinliği, ancak hastalar üzerinde gerçekleştirilecek klinik çalışmalarla belirlenebilir, sağlıklı denekler üzerinde gerçekleştirilen çalışmaların hiçbir önemi yoktur. Fakat insanlar üzerinde gerçekleştirilen farmakolojik çalışmalar yine de olası etki mekanizmaları, ilgili etkiler ve yan etkilere dair kanıtlar sunabilmeleri nedeniyle yararlıdır. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen dört farmakolojik çalışmada %70 kavapiron (literatürde WS 1490 olarak bilinmektedir, Laitan®) içeren bir kava ekstresinin etkinliği araştırılmıştır (Johnson ve ark., 1991; Emser ve Bartylla, 1991; Herberg, 1991; Münte ve ark., 1993). İlk iki çalışma açık, son iki çalışma ise çift kör ve plasebo kontrollüdür. Ana parametreler, ilacın neden olduğu EEG değişimleri ve entellektüel ve motor işlevlerin psikometrik değişimleri olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar, 14 gün boyunca günde 105 mg, 210 mg ya da 420 mg kavapiron eşdeğeri ekstre alan deneklerde yapılan değerlendirmelerde, EEG değişimleri ve (kısmi) psikometrik test sonuçlarının uyanık kalma ya da duyarlılıklarında herhangi bir düşüş oluşturmadığını rapor etmişlerdir. Başka bir araştırma ile (Herberg, 1991), kava ekstresi kullanımının motorlu taşıt kullanabilme becerilerini zayıflatmadığı görülmüştür. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen, çapraz tasarımlı bir diğer farmakolojik çalışmada %30 kavapiron (Antares® 120, günlük 120 mg kavalaktona eşdeğer) içerecek şekilde standardize edilen bir kava ekstresi 7 günlük tedavi süresi boyunca plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Kantitatif EEG çalışmaları ve psikometrik testlere dayanan sonuçlar yukarıda açıklanan çalışmalardan elde edilen sonuçlara benzer bulunmuştur (Gessner ve Cnota, 1994).

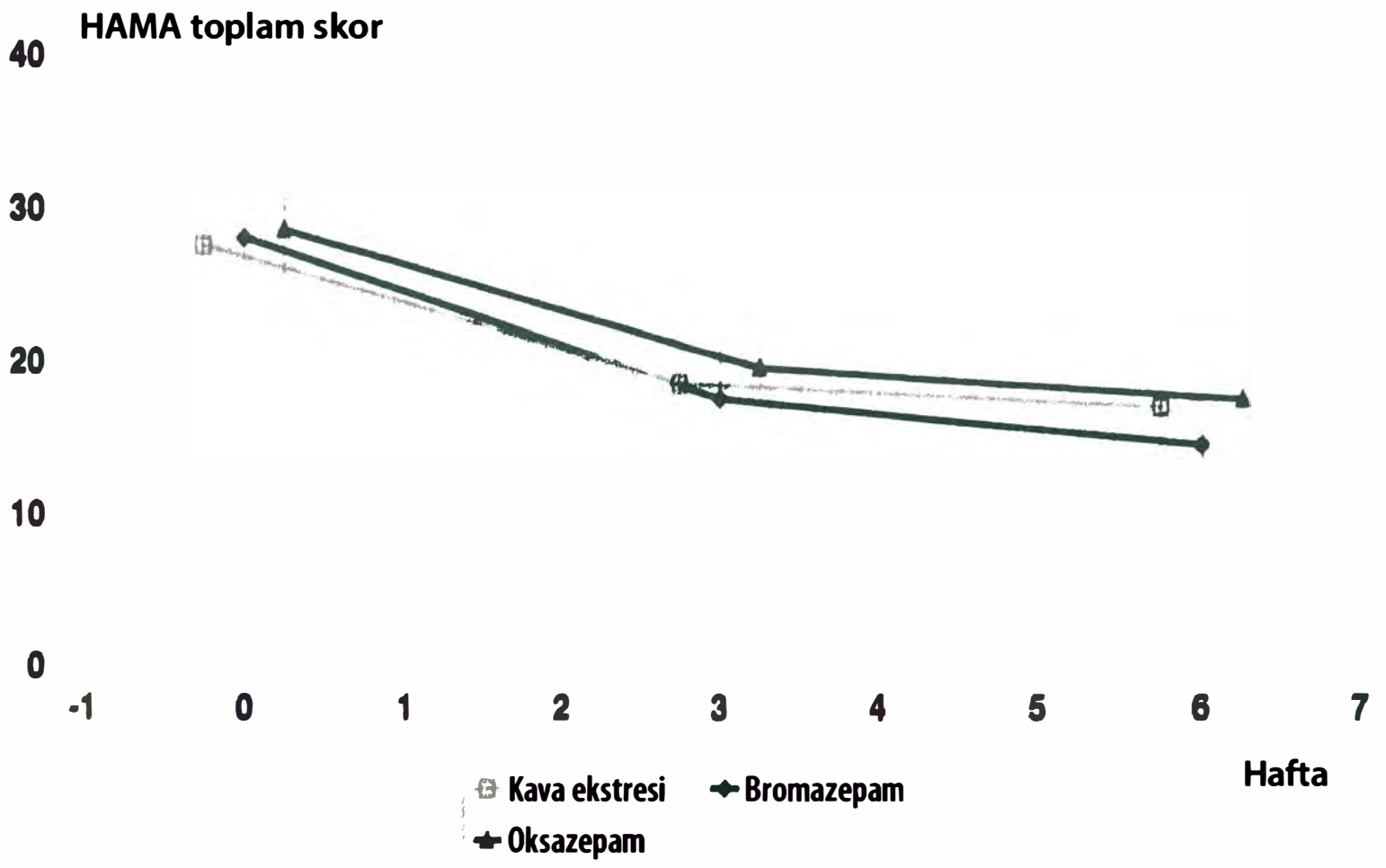
Kava'nın hastalardaki terapötik etkileri bugüne kadar toplam 12 kontrollü çift kör çalışmada bildirilmiştir (Pittler ve Ernst,1999). Çalışmaların üç tanesi %15 kavapiron içerecek şekilde standardize edilen ekstre ile (Bhate ve ark., 1989; Warnecke ve ark., 1990), dokuz tanesi ise %70 kavapiron içerecek şekilde standardize edilen ekstre (WS 1490) ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalara ilişkin detaylar Tablo 2.6'da görülmektedir. Bhate ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma sonuçlarının klinik olarak anlamlılığı; tedavinin süresinin kısa olması (2 doz 60 mg kavapiron) ve sonuçların özelliği (standart olmayan skor ölçeği, tedavi grupları arasında nispi küçük sayısal farklılıklar) nedeniyle şüphelidir.

Tablo 2.6.
Farklı nedenlerle anksiyete bozukluğu olan hastalarda kava ekstresi preparatları ile gerçekleştirilen çift kör çalışmalar.

Yazar, yıl	Vaka (sayı)	Doz (mg/dL)	Süre (gün)	Endikasyonlar, kazanımlar, sonuçlar
Bhate, 1989	**59**	**60**	**2**	**Cerrahi hastalar. Perioperatif duygudurumda gelişme, klinik anlamlılık şüpheli**
Warnecke, 1990	40	30-60	56-84	Klimakterik semptomlar. Plaseboya göre Kuppermann indeksi ve ASI ölçeği anlamlı
Warnecke, 1991	**40**	**210**	**56**	**Klimakterik semptomlar. Plaseboya göre HAMA, DSI ve Kuppermann indeksi anlamlı**
Kinzler, 1991	58	210	28	Anksiyete sendromu. Plaseboya göre HAMA, EWL, CGI, FSUCL indeksi anlamlı
Woelk, 1993	**172**	**210**	**42**	**Anksiyete sendromu. Oksazepam ve bromazepama göre HAMA, CGI, KEPS ve EAAS anlamlı değil.**
Volz, 1996	101	210	168	Anksiyete sendromu. 7 hafta sonrasında plaseboya göre HAMA, CGI ve Bf-S anlamlı düzeyde daha iyi
Lehmann, 1996	**58**	**210**	**28**	**HAMA, CGI ve FSUCL plaseboya göre anlamlı şekilde daha iyi**
Maisch, 2000	40	105-210	35	HAMA, BF-5 plasebodan anlamlı şekilde daha iyi
Boerner, 2003	**120**	**120**	**56**	**HAMA yanıt verenler: kava %77, opipramol %76, buspiron %74**
Lehrl, 2003	61	140	28	HAMA, CGI plasebodan anlamlı şekilde daha iyi
Geier, 2003	**so**	**105**	**28**	**HAMA, CGI plasebodan anlamlı şekilde daha iyi**
Gastpar, 2003	141	105	28	ASI im Trend, BS-F ve CGI plasebodan anlamlı şekilde daha iyi

NOT: Doz değerleri (kolon 3) kavapiron üzerinden yapılmıştır. Bhate (1989), Warnecke (1990) ve Boerner (2000) haricindeki araştırmacılar %70 kavapiron içeren ekstre kullanmışlardır. **Kısaltmalar: ASI** = Anksiyete Durum Envanteri, **HAMA** = Hamilton Anksiyete Ölçeği, **DSI** = Depresyon Durum Envanteri, **CGI** = Klinik Glonal İzlenimler, **Bf-S** = Von Zerssen duygudurum ölçeği, **EWL** = Sıfat listesi, **FSUCL** = Fischer Somatik Semptomlar veya İstenmeyen Etkiler Kontrol Listesi, **KEPS** = Kişilik yapısının değerlendirilmesi için kısa test, **EAAS** = Erlanger anksiyete, agresyon ve gerginlik ölçeği

Warnecke ve arkadaşları (1990, 1991) plasebo kontrollü iki klinik çalışma gerçekleştirmiş, bunların her birisinde menopoz semptomları olan 40 kadın yer almıştır. Çalışmaların her birinde farklı preparatlar ve dozlar kullanılmıştır (Bkz. Tablo 2.7). Tedavi süresi her iki çalışmada da en az 56 gün olarak belirlenmiştir. İkinci çalışmada doğrulama parametresi olarak Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA) toplam skoru kullanılmış, diğer üç ölçekten de tamamlayıcı olarak faydalanılmıştır. Toplam HAMA skorunda sadece 1 hafta kava ekstresi kullanımı sonrasında anlamlı bir gelişme gözlenmiş ve 4 haftalık tedavi sonrasında normal seviyeye erişilmiştir. Genel olarak bakıldığında terapötik yanıt oranı plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde bulunmuştur ($p < 0.001$).



Şekil 2.15. ▲ 6 Haftalık tedavi ile günlük 210 mg kavapiron eşdeğeri kava ekstre tedavisinin 15 mg oksazepam ve 9 mg bromazepama göre karşılaştırılarak toplam HAMA skorlarındaki değişimi. Üç tedavi grubu arasında elde edilen gelişim düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Woelk ve ark., 1993).

Kinzler ve arkadaşları (1991) tarafından anksiyete, gerginlik veya psikotik kökenli olmayan ajitasyon semptomları gösteren 18-60 yaş arası 58 hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada, plasebo ile 4 haftalık çift kör karşılaştırma gerçekleştirilmiştir. Yine doğrulama parametresi olarak toplam HAMA skoru kullanılmıştır. 1 haftalık tedavi sonrasında bile grupların karşılaştırmasında toplam skorlarda anlamlı bir farklılık dikkat çekmiş ve bu farklılık ilerleyen 3 hafta boyunca artmaya devam etmiştir. Ek derecelendirme ölçeklerinin sonuçları, HAMA skorları ile ilişkilendirilmiştir. İlginç bir sonuç olarak ilaç kullanan hiçbir hastada istenmeyen ya da olumsuz bir yan etki gözlenmemiştir.

Woelk ve arkadaşları (1993) tarafından gerçekleştirilen çift kör bir çalışmada 6 hafta boyunca kavapironun 210 mg'na eşdeğer olan ekstrenin günlük dozunun etkisi, oksazepam (15 mg/gün) ve bromazepam (9 mg/gün) ile karşılaştırılmıştır. Ana çalışma kriteri, toplam HAMA skorundaki düşüş olarak ifade edilmiştir. Toplam 164 tedavi protokolü tamamlanmış, üç tedavi grubunun tamamında semptomlardaki iyileşmenin benzer olduğu tespit edilmiştir (Şekil 16). İstatistiksel analizlerin eşitliğini göstermek yerine farklılıkların derecesine odaklanılması nedeniyle, ilaçların tam olarak ne kadar eş düzeyde etkili olduğunu tespit etmek mümkün değildir.

Kava ekstreleri ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalara yöneltilen bir eleştiri; dahil edilme kriterlerinin yeterince hassas olmaması ve heterojen bir popülasyon (panik hastalıkları, fobiler, somatoform bozukluklar ve genel anksiyete bozuklukları, endişe içeren depresyon) ile çalışılmasıdır (Volz ve Hänsel, 1994; Volz, 1997).

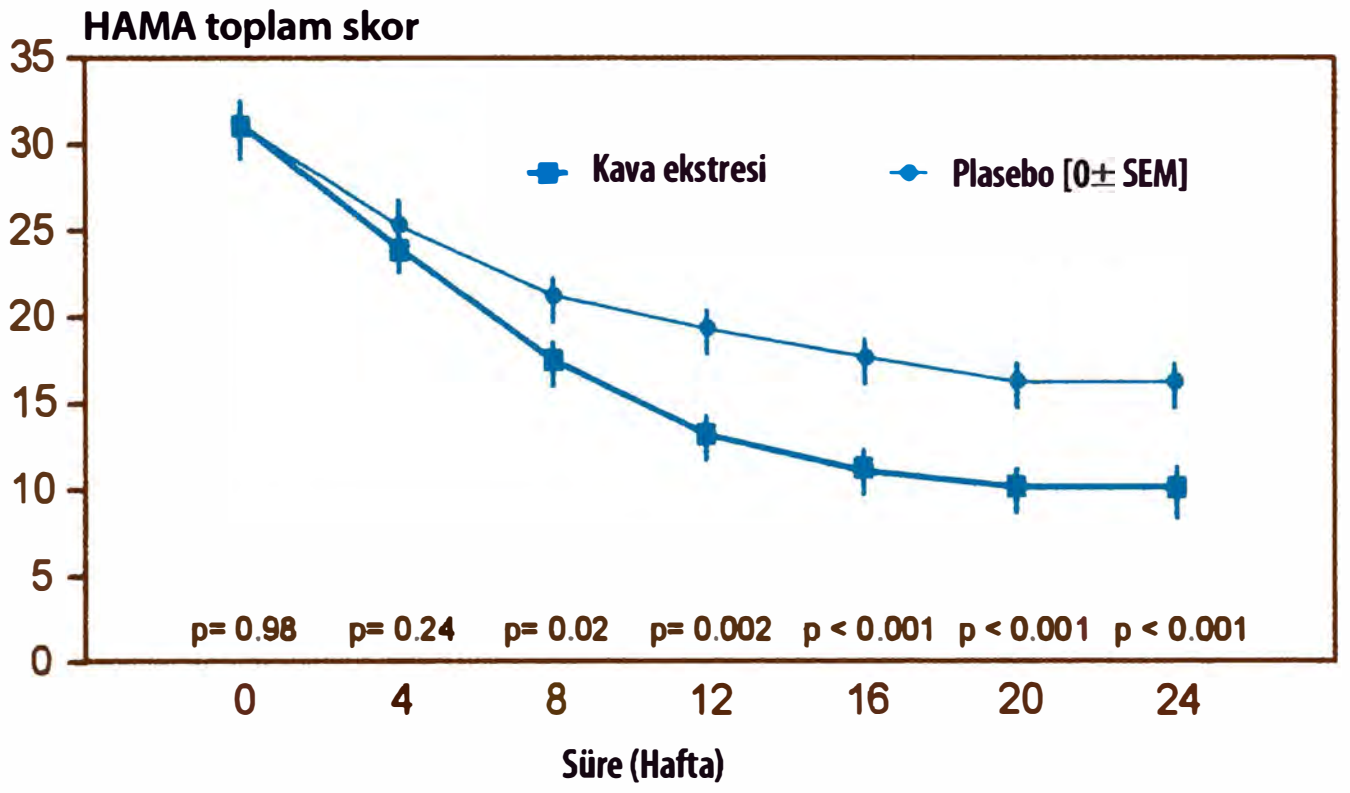
Mevcut test ve İyi Klinik Uygulama (GCP) yönergelerine göre uygun olarak altı plasebo kontrollü, çift kör ve randomize klinik çalışma yapılmıştır. Kava ekstresi WS1490'ın etkinlik ve toleransı DSM-III-R kriterlerine göre psikotik olmayan anksiyete bozukluğu olan 101 hastada 6 ay boyunca test edilmiştir (300.22-24.329). Günlük doz 210 mg kavapirona

eşdeğer olan 300 mg ekstre olup, temel kriter tedavinin başı ile sonu arasında (24 hafta) toplam HAMA skorundaki değişim olarak belirlenmiştir.

Toplam HAMA skorundaki değişimin karşılaştırılması, 8. haftadan başlayarak plasebo grubuna kıyasla anlamlı farklılıklara işaret etmiştir (Şekil 2.17). İkinci olarak incelenen parametreler (Klinik Global İzlenimler ve Duygudurum Ölçeği), benzer değişimleri sergilemiştir. Kava kullanan hastalardan altı tanesi istenmeyen yan etkiler bildirmiş olup bu şikayetlerden ikisi test ilacı ile ilgili olabilecek gastrik şikayetlerdir. Plasebo hastalarından dokuz tanesi istenmeyen yan etkiler bildirmiştir (Volz ve Kieser, 1996).

Bir diğer çalışmada, ayakta tedavi gören ve genel anksiyete bozukluğu (ICD-10 F 40.1) teşhisi konulmuş 129 hasta dönüşümlü olarak 400 mg kava Ll 150, 10 mg buspiron ya da 100 mg opipramol ile 8 hafta tedavi edilmiştir. Temel kazanım ölçütü, yanıt verenlerin oranı ve semptomlarda %50'lik bir azalmaya veya HAMA ölçeğinde 9'dan düşük bir puana karşılık gelen tam remisyonlardı. Üç tedavi grubunda da tedaviye verilen yanıtlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Orta ila ağır anksiyete bozukluğu olan hastaların %75'inden fazlasının tedaviye yanıt verdiği ifade edilmiştir (Boerner ve ark., 2003). WS 1490 ekstresi kullanılarak daha kapsamlı çalışmalar yapılmış (Gastpar ve Klimm, 2003) veya tamamlanmıştır (Loew, 2002; Schmidt ve ark., 2002). Çift kör 7 çalışma içeren bir meta-analizde Pittler ve Ernst (2000), kava ekstrelerinin anksiyete için semptomatik tedavide plasebodan üstün olduğunu rapor etmişlerdir.

Kava ekstreleri ile gerçekleştirilen 7 çift kör klinik çalışmanın yanı sıra izole edilen dl-kavain bileşiği ile gerçekleştirilen toplam 9 çift kör çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan 2 tanesinde kavain ile referans ilaçlar karşılaştırılırken, 7 tanesinde plasebo ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda 200-600 mg/gün dozlarla elde edilen terapötik sonuçlar ekstre kullanılarak gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarına benzerdir, ancak çalışma metodolojilerindeki eksiklikler de birbirlerine benzerdir (Volz ve Hänsel, 1994; Volz, 1997). Bununla birlikte, özellikle plasebo kontrollü çalışmalar ekstrelerle elde edilen sonuçların saf bileşiklere uygulanmasına olanak tanırken tanım gereği izole edilen bileşiklerle gerçekleştirilen tedavi fitoterapinin sınırları dışında kalmaktadır (Böl.1.2).



Şekil 2.17. ▲ Günlük 210 mg kavapiron eşdeğeri kava ekstresi ile 24 haftalık tedavi süresince HAMA anksiyete skorunun değişimi. Grafikte 52 tanesi kava kullanan ve 49 tanesi plaseboda yer alan, psikotik olmayan anksiyete bozukluğu olan hastaların ortalama SEM değerleri görülmektedir (Volz ve Kieser,1997).

2.3.7. Yan Etkiler ve Riskler

7 hafta boyunca %70 kavapiron içeren standardize ekstreden günde 105 mg alan 4049 hasta üzerinde gerçekleştirilen gözlemde, 61 hastada istenmeyen yan etkiler görülmüş olup, totalde %1.5'lik insidansa karşılık gelmektedir. Yan etkilerin hafif ölçekli ve geri döndürülebilir şekilde olduğu belirlenmiştir. Bunların pek çoğu gastrointestinal şikayetler ya da alerjik cilt reaksiyonlarından oluşmaktadır. %30 kavapiron içeren bir standardize ekstreden günde 800 mg (= 240 mg kavapiron) alan 3029 hasta üzerinde gerçekleştirilen 4 haftalık bir çalışmada rahatsız edici yan etkilerin insidansı %2.3 olarak belirlenmiştir. Bu etkilerin tamamı hafif olup, 9 alerjik reaksiyon, 31 gastrointestinal şikayet ve 22 baş ağrısı ya da baş dönmesi olarak rapor edilmiştir (Hänsel ve ark., 1994; Hoffmann ve Winter, 1993). 47 yaşındaki bir kadın hastada kavanın kullanımından 2 hafta sonra dermatomiyozit benzeri bir rahatsızlık gelişmiştir (preparata ilişkin daha fazla bilgi bulunmamaktadır; GurnRazuman ve ark., 1999).

Kava'nın uzun süre kullanımı ciltte geçici ve geri döndürülebilir bir sarılaşmaya neden olabilmektedir; bu durum görüldüğünde ürünün kullanımının durdurulması gerekmektedir. Alerjik cilt reaksiyonları nadiren görülmektedir. Ayrıca görsel uyum bozukluğu, pupiller dilatasyon ve okulomotor denge bozuklukları da bildirilmiştir. Polinezya'daki 200 kronik kava tüketicisinden 29 tanesinde 4 hafta boyunca 100 mg niasinamid tedavisine yanıt vermeyen, pelegra benzeri cilt değişiklikleri tespit edilmiştir (Ruze, 1990). Kava preparatlarının kronik suistimali daha ciddi toksik etkilerle bile ilişkilendirilmiştir (Siegel, 1976).

1998 yılından beri karaciğer hasarı da kava kullanımının olası bir yan etkisi olarak görülmektedir (Stahl ve ark., 1998). Pek çok araştırma grubu alternatif anksiyolitik ilaçların yanı sıra kava ürünleri açısından da verileri eleştirel bir şekilde analiz etmişlerdir (Pittler ve Ernst, 2000; Blumenthal, 2002; Davidson ve ark., 2002; Ernst, 2002; Loew, 2002; Schmidt ve ark., 2002; Teschke ve ark., 2002 ve 2003; Waller, 2002; Schulze ve ark., 2003). Bilinen izole vakalar üzerinde gerçekleştirilen bir analizde, kava kullanımı ile ilişkisi olabilecek sadece birkaç vaka olduğu ve kava'ya maruz bırakılarak doğrulanan sadece bir vakanın olduğu rapor edilmiştir. Diğer vakalarda alkol ya da hepatit gibi diğer hepatotoksik etkenlerin katkısı belirlenememiştir. Fakat Almanya ve İsviçre'de bildirilen hepatotoksik rapor sıklığı arasında bariz bir farklılık bulunmaktadır. Günümüzde hâlen ilacın kendine has ve doza duyarlı toksisitesi arasında ayrım sağlayabilmek için çok az veri bulunmaktadır. Diazepam, oksazepam ya da bromazepam gibi benzodiazepinlere maruziyette karaciğer hasarının gerçekleştiği bilinmektedir, ancak bu durumun insidansı doğru bir şekilde hesaplanamamaktadır. Yarı kantitatif bir analizde benzodiazepin grubu anksiyolitiklerden kaynaklı karaciğer hasarı insidansının, kava içeren ürünlerle benzer düzeyde olduğu ortaya konmuştur. Ancak, Federal İlaç ve Tıbbi Cihaz Enstitüsü (The Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM) Haziran 2002'de kava preparatlarından onayını kaldırmış ve kava ürünlerinin tamamını geri toplatmıştır. Attığı bu adımla olumsuz risk/yarar oranına atıf yapmış ve daha güvenli, daha etkili ve karaciğer toksisitesi riski olmayan alternatiflere dikkat çekmiştir. Bu karar pek çok otorite tarafından desteklenmemiş ve bazı araştırmacılar ciddi eleştiriler yapmıştır (Davidson ve ark., 2002; Ernst, 2002; Loew, 2002; Schmidt ve ark.,2002; Teschke, 2002; Teschke ve ark., 2003; Schulze ve ark., 2003).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, kava preparatlarının potansiyel hepatotoksisitesi konusu ilk olarak Aralık 2001'de Amerikan Botanik Konseyi'nden (ABC-American Botanical Council) bir basın açıklamasında gündeme getirildi. Amerikan Botanik Konseyi, hastanın karaciğer hastalığı geçmişi varsa, hepatotoksik ilaçlar kullanıyorsa ya da alkol tüketiyorsa kava kullanımından önce tıbbi danışmanlık almasını önermiştir. Ayrıca Amerikan Botanik Konseyi o dönemde belirlenen olumsuz raporların kronik kullanımla ilişkili olduğunu, hastaların kava ürünlerini 4 haftadan uzun bir süre her gün kava almamaları gerektiğini ve sarılık semptomları görülmesi durumunda ürünü kullanmayı kesmelerini de önermiştir (ABC, 2001). Mart 2002'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (The U.S. Food and Drug Administration, FDA), Amerikan Botanik Konseyi'nin önerilerine yakın bir kamu uyarısı yayımlamıştır (FDA, 2002). Kısa bir süre sonra birkaç bitkisel ürün üreticisi kava ürünlerinin etiketleri üzerinde Amerikan Botanik Konseyi ve FDA'nın önerilerinin çoğunu teyit eden uyarıları onaylayan ifadeler kullanmıştır. Bu kitabın yayımlandığı dönemde kava içeren gıda destekleri ABD'de hâlen ticari olarak satılmaktadır.

2.3.8. Endikasyonlar ve Doz

Klinik çalışmaların sonuçları, kava preparatlarının kullanımı için birinci endikasyon olarak çeşitli nedenlerden kaynaklanan hafif anksiyete olduğunu göstermiştir. Komisyon E kava köküne ilişkin 1990 tarihli monografında bu endikasyonları "sinirsel anksiyete, stres ve huzursuzluk" olarak tanımlamıştır (Blumenthal ve ark., 1998). Klinik çalışmalarda kullanılan kava ekstresi dozları (Tablo 2.7) günlük olarak 60-210 mg kavapiron aralığındadır. Genel olarak kullanım süresi 3 ayı geçmemelidir. Karaciğer toksisitesi nedeniyle tedavi süresinin genellikle 1 ayla kısıtlı tutulması ve tüm kava ürünlerinin sadece reçete ile satılması, bu sayede hekimlerin olası toksik reaksiyon riskini düşürebilmek için enzim düzeylerini izleyebilmesinin sağlanması önerilmektedir (Teschke 2002; Teschke ve ark. 2003). Bu öneri artık bu ürünlerin resmen onaylanmadığı Almanya için elbette ki gereksizdir.

2.3.9 Terapötik Önem

Kava preparatları sentetik anksiyolitikler ve yatıştırıcılar, özellikle de benzodiazepinler için bitkisel alternatiflerdir. Woelk ve arkadaşları (1993) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, kava preparatlarının anksiyete semptomlarının tedavisinde benzodiazepinlere benzer etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Benzodiazepinlerin aksine kava preparatlarının terapötik kullanımlarına ilişkin fiziksel ya da psikolojik bağımlılık potansiyeline dair herhangi bir kanıt elde edilememiştir (Hänsel ve ark., 1994 ve 1999). Bu da kava preparatlarının benzodiazepinlere ciddi üstünlüğüne işaret etmektedir.

2.3.10 Tıbbi Bitkisel Ürün

Alman BfArM'nin kava temelli bitkisel ilaçların potansiyel hepatotoksisite riskleri nedeniyle Almanya piyasasından 2002'de çekmesi nedeniyle Rote Liste'nin 2003 versiyonunda artık kava preparatları yer almamaktadır.



Kaynakça

ABC. American Botanical Council announces new safety information on kava.Austin, TX:Ameri can Botanical Council, Dec. 20. 2001.

Backhaus C, Krieglstein J (1992) Extract of kava and its methysticin constituents protect brain tis sue against ischaemic damage in rodents. J Pharmacol 215: 265-269.

Bhate H, Gerster G, Gracza E (1989) Orale Prämedikation mit Zubereitungen aus Piper methysticum bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie. Erfahrungsheilkunde 6: 339-345.

Blumenthal M (2002) Kava safety questioned due to cases of possible link to liver toxicity:Expert analyses of case reports shows there is insufficient evidence to make causal connection. Herba!Gram 55:26-32.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T,Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Manne! M (2003) Kava-kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalized anxiety disorder - An 8-week randomised, double-blind multicenter clinical trial in 129 outpatients. Phytomedicine 10 Suppl IV: 38-49.

Boonen G, Ferger B, Kuschinsky K, Häberlein H (1998) In vivo effects of the kavapyrones (+) dihydromethysticin and ()-kavain on dopamine, 3,4-dihydrophenylacetic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. Planta Med 64: 507-510.

Boonen G, Häberlein H (1998) Influence of genuine kavapyrone enantiomers on the GABAA binding site. Planta Med 64: 504-506.

Denham A, Mcintyre M, Whitehouse J (2002) Kava - the unfolding story: report of a work in progress.J Altern. ComplMed 8: 237-63

Emser W, Bartylla K (1991) Verbesserung der Schlafqualität. TW Neurol Psychiatr 5: 636-642.

Ernst E (2002) Marktrücknahme des pflanzlichen Anxiolyticums Kava: Nutzen unter-, Risiken überschätzt? MMW - Fortschr Med 40: 898.

FDA. Kava-containing dietary supplements may be associated with severe liver injury.(Consumer Advisory). U.S. Food and Drug Administration, Mar. 25, 2002.

Gastpar M, Klimm HD for the Kava Study Group (2003) Treatment of anxiety, tension and restlessness states with Kava special extract WS 1490 in general practice: A randomized placebo controlled double-blind multicenter study.Phytomedicine 10: 631-9.

Geier FP, Konstantiniwicz T (2004) Kava treatment in patients with anxiety. Phytother Res 18: 297-300.

GeBner B, Cnota P (1994) Untersuchung der Vigilanz nach Applikation von Kava-Kava-Extrakt, Diazepam oder Placebo. Z Phytother 15: 30-37.

Guro-Razuman S, Anand P, Hu Q, Mir R (1999) Dermatomyositis-like illness following Kava-kava ingestion. J Clin Reumatol 5: 342-345.

Hänsel R (1996) Kava-Kava (Piper methysticum G. Forster) in der modernen Arzneimittelfor schung. Protrait einer Arzneipflanze. Zeitschrift for Phytotherapie 17: 180-195.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg) (1994) Hagers Handbuch der Pharmazeuti schen Praxis, 6th edition, Drogen E - 0. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York:201-221.

Hänsel R, Woelk H, Volz HP, Faust V (eds) (1999) Therapie mit Kava-Kava. Aesopus-Verlag, Stuttgart: 1-80.

Herberg KW (1991) Fahrtüchtigkeit nach Einnahme von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490. Z Alig Med 67: 842-846.

Hofmann R, Winter U (1993) Therapeutische Möglichkeiten mit einem hochdosierten standar disierten Kava-Kava-Präparat (Antares 120) bei Angsterkrankungen. V. Phytotherapiekon gress; Bonn 3.-5. Nov.

Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, Duffield AM (1989) Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extrakt of kava (Piper methysticum). Arch Int Pharmacodyn 301: 66-80.

Johnson E, Frauendorf A, Stecker K, Stein U (1991) Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS 1490. TW Neurol Psychiatr 5: 349-354.

Kinzler E, Krömer J, Lehmann (1991) Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Arzneim Forsch/Drug Res 41: 584-588.

Kretzschmar R (1995) Pharmagologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung und zum Wirkungsmechanismus der Kava-Droge (Piper methysticum Forst) und ihrer kristallinen Inhaltsstoffe. In: Loew D, Rietbrock H (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung Band I, Steinkopff-Verlag, Darmstadt: 30-38.

Lechtenberg M, Quandt B, Kohlenberg FJ, Nahrstedt A (1999) Qualitative and quantitative micellar electrokinetic chromatography of kavalactones from dry extracts of Piper methysticum Forst. and commercial drugs. J Chromatogr A 848: 457-464.

Lehmann E, Kinzler E, Friedemann J (1996) Efficacy of a special kava extract (Piper methysticum) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin - A double blind placebo-controlled study of four weeks treatment. Phytomedicine 3: 113-119.9.

Lehrl S (2004) Clinical efficacy of Kava extract WS 1490 in sleep disturbances associated with anxiety dis-orders. J Affective Disord 78: 101-110.

Loew D (2002) Kava-Kava-Extrakt. Deutsche Apotheker Zeitung 141: 1012-20.

Maleh U, Kieser M (2001) Efficacy of Kava-kava in the treatment of nonpsychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. Psyhopharmacology 157: 277-283.

Münte TF, Heinze HJ, Matzke M, Steitz J (1993) Effects of oxacepam and an extract of kava roots (Piper methysticum) on event-related potentials in a word recognition task. Neuropsychobiology 27: 46-53.

Pittler MH, Ernst E (2000) Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. J Clin Pharmacol 20: 84-89.

Ruze P (1990) Kava-induced dermopathy: a niacin deficiency? Lancet: 1442-1445.

Schmidt M, Nahrstedt A, Lüpke NP (2002) Piper methysticum (Kava) in der Diskussion: Bertrachtungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Wien Med Wschr 152: 382-8.

Siegel RK (1976) Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea and capsules. JAMA 236:473-476.

Schulze J, Raasch W, Siegers CP (2003) Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions - a case study. Phytomedicine 10 Suppl IV: 68-7}.

Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP (1998) Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. Dtsch Med Wochenschr 123: 1410-1414.

Stevinson C, Huntley A, Ernst E (2002) A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety.Drug Safety 25: 251-261.

Teschke R (2002) Hepatotoxizität durch Kava-Kava. Risikofaktoren und Prävention. Deutsches Ärzteblatt 99: 2671-7.

Teschke R, Gaus W, Loew D (2003) Kava extracts: Safety and risks including rare hepaticotoxology. Phytomed 10: 440-46.

Uebelhack R, Franke L, Schewe HJ (1998) Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from Piper methysticum forster (Kava-Kava). Pharmacopsychiat 31: 187-192.

Volz HP, Hänsel R (1994) Kava-Kava und Kavain in der Psychopharmakotherapie. Psychopharmakotherapie 1: 33-39.

Volz HP, Kieser M (1997) Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders - a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. Pharmacopsychiat 30: 1-5.

Waller DP.Report on Kava and Liver Damage. Silver Spring, MD: American Herbal Products Assn. 2002.

Warnecke G (1991) Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium . Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS 1490. Fortschr Med 109:119-122.

Warnecke G, Pfaender H, Gerster G, Gracza E (1990) Wirksamkeit von Kawa-Kawa-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. Z Phytother 11: 81-86.

Woelk H, Kapoula O, Lehrl S, Schröter K, Weinholz P (1993) Behandlung von Angst-Patienten. Z Allg Med 69: 271-277.

2.4 Huzursuzluk ve Uyku Bozuklukları

Sinirsel huzursuzluk ve uyku bozukluğu durumları kediotu, lavanta, şerbetçiotu, oğulotu ve çarkıfelekten elde edilen preparatların kullanımı için genel endikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Bunlar güçlü sedatif ya da hipnotik etkiler yaratmayan, zayıf etkili bitkilerdir. Her ne kadar kediotundan izole edilen valepotriatlar ve valerenik asitler bazı deneysel koşullarda sedatif etkiler sergilese de bu bileşiklerin tıbbi preparatlardaki nihai konsantrasyonları düşüktür ve bu nedenle de insanlarda sedatif ya da sakinleştirici etkilerinin gözlenmesi düşük bir ihtimaldir.

Kediotu ve lavanta bitkilerinin yukarıda bahsedilen üç bitkiye göre etkileri hakkında çok daha fazla bilimsel verinin bulunması sebebiyle önemlidirler. Ayrıca, kediotunun hem Almanya içinde hem de dışında yaygın şekilde bilinmesi nedeniyle bu konuya ayrı bir başlık ayrılmıştır.

2.4.1 Kediotu

2.4.1.1 Tıbbi Bitki

Kuzey enlemlerinde kullanılan tıbbi kediotu (*Valeriana officinalis*, Şekil 2.18), Dünya çapındaki 250 kediotu türünden sadece bir tanesidir. Avrupa'da ve Asya'nın ılıman bölgelerinde doğal olarak yetişen, yaklaşık 50-150 cm boya ulaşan, dik, çok yıllık bir bitkidir. Nemli ve bataklık alanları tercih eder ve Haziran-Ağustos ayları arasında çiçeklenir, terminal salkımlar şeklinde büyüyen küçük beyaz-pembe çiçekleri vardır. Tıbbi kullanım için tarımsal olarak üretilen kediotu, Eylül-Ekim ayları arasında hasat edilir. Resmi olarak belirlenen tıbbi türlerin yanı sıra Avrupa'da geleneksel kullanımı olmayan, ancak terapötik kullanımları olan başka kediotu türleri de (*V. edulis, V. japonica, V. indica*) bulunmaktadır. Hint kediotu ve özellikle de Meksika kediotu (*V. edulis*) yüksek valepotriat içeriği (%8'e kadar) nedeniyle daha yüksek terapötik risk taşımaktadır.



Şekil 2.18. ▶ **Avrupa kediotu** *(Valeriana officinalis).*

2.4.1.2 Ham Drog ve Ekstre

Sadece Avrupa kediotunun (*Valeriana officinalis*) kökü resmi ilaç olarak kullanılmaktadır. Kediotunun sahip olduğu karakteristik, kafur ve izovalerik (izovalerenik) asiti andıran kötü koku sadece kök kesildikten ve kurutulduktan sonra gözlenir. Kesilmiş ve kurutulmuş köklerden çay preparatları hazırlanmaktadır. Farmasötik ürünler genellikle sulu ya da sulu alkollü ekstrelerden (%70 etanol, bitki:ekstre oranı 4-7:1) hazırlanmaktadır. Kediotu kökünün sulu ve etanollü ekstreleri etkileri açısından kesinlikle birbirlerine eşdeğer değildir ve farklı dozlarda kullanılmaktadır. Sulu ekstrelerin dozu geleneksel çay uygulamasına dayanmaktadır ki burada minimum doz 2 g kuru bitkidir (kök) ve yaklaşık 400 mg'lık tek doz için gereken bitki:ekstre oranı 5:1'dir. Alkollü kuru ekstreler için doz geleneksel kullanımdan hareketle kolayca hesaplanamamakta, doğru dozlamaya dair daha iyi bilgi elde edebilmek için standardize ekstre üzerinden klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.1.3 Karakteristik Bileşikler, Analiz ve Farmakokinetik

Kuru kökler ortalama %0.5-2 arasında uçucu yağ içerir. Karakteristik kokusu valepotriatların yıkımı ile oluşan küçük miktarlardaki izovalerik asitten kaynaklanmaktadır. Bu bileşiklerin konsantrasyonları mevsimsel değişiklikler göstermektedir (Bos ve ark., 1998). Bugüne kadar 100'ün üzerinde bileşik tanımlanmıştır, ancak bunlardan hangisinin etkiden sorumlu olduğu bilinmemektedir. Tıbbi olarak kullanılan kediotu, seskiterpen yapısında olan valerenik asit ve asetoksivalerenik asiti %0.3-0.8 oranlarında içermektedir. Bu karakteristik bileşikler, Avrupa dışında yetişen türlerde görülmezler. Bu nedenle bu iki bileşik, kediotu ekstrelerinin farmasötik kalite testinde önemli ana bileşiklerdir.

Dikkatli bir şekilde kurutulan kökler %1'e varan oranlarda valepotriat içerir (Meksika kediotunda %8'e kadar). Kimyasal olarak, bu bileşikler 10 veya daha az C atomu bulunan yağ asitleriyle meydan getirdikleri esterleridir, örneğin, üç değerlikli bir alkol ile asetik asit, izovalerik asit ve β-asetoksisovalerik asit. Alkol kısmı monoterpenlerin C10 karbon iskeletine sahiptir ve temel olarak kediotu ekstrelerinin stabil olmamasına neden olan ve mutajenik potansiyelinden sorumlu olan epoksi halkası içerir (Bkz. Böl. 2.4.1.4). Valepotriatlar, asit veya alkali ortamda ve yüksek sıcaklıklarda kararsız olduğu için sıvı preparat (tentür) formunda değil sadece katı dozaj formlarında (tercihen enterik kaplı tabletler) uygulanabilirler.

İnsanlarda kediotu ekstrelerinin bileşiklerinin emilimi, dağılımı ve eliminasyonuna ilişkin üç çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan iki tanesinde, ^{14}C işaretli-izovaltrat (Fink, 1982) ve dihidrovaltrat (Wagner ve ark., 1980) ile elde edilen sonuçlar raporlanmıştır. İzovaltrat ve dihidrovaltrat, valepotriat sınıfındaki bileşiklerdir ve Avrupa kediotu kökünden elde edilen ekstrelerde sadece eser miktarda bulunurlar. Fareler üzerinde yapılan diğer çalışma, belirgin şekilde iyi absorbe edilen ama karaciğerde güçlü bir ilk geçiş etkisine sahip olan ^{14}C işaretli-baldrianal/homobaldrianal ile gerçekleştirilmiştir (Dieckmann, 1988).

2.4.1.4 Farmakoloji ve Toksikoloji

Kediotu kökü preparatları ve bunlardan hazırlanan ürünlerin deneysel farmakolojisine ilişkin yaklaşık 20 orjinal çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalara ilişkin incelemeler Hänsel ve arkadaşları (1994) ve ESCOP (1997) tarafından gerçekleştirilmiştir. Farmakolojik çalışmalar kediotu kökünün farklı bileşiklerine odaklanmıştır. Kediotunun etkisine olfaktor reseptörlerin aracılık ettiği düşünüldüğü için ilk olarak uçucu yağ üzerine yoğunlaşılmıştır (Hazelhoff ve ark., 1984). Kediotunun uçucu yağı temel olarak valerik asit ve izovalerik asitten oluşmaktadır. Diğer araştırmacılar valepotriatları olası aktif bileşikler olarak test etmişlerdir. Gastrik gavaj vasıtasıyla 10 mg/kg valepotriat karışımı verilen kedilerde davranış testlerinde huzursuzluk, korkaklık ve agresif davranışlarda azalma şeklinde ortaya çıkan yatıştırıcı etkiler gözlemlenmiştir (Eickstedt, 1969). Sıçanlarda gerçekleştirilen sonraki çalışmalar, valepotriatların ne düşük ne de yüksek dozlarda (50 mg/kg'a kadar) santral sinir sistemi üzerinde bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (Grusla, 1987; Krieglstein, 1988).

Laboratuvar hayvanlarında valerenik asit üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, sedatif ve antikonvülsan aktiviteler tespit edilmiştir (Hendriks ve ark., 1985). Riedel, Hänsel ve Ehrke (1982) *in vitro* çalışmalarda, valerenik asitin γ-aminobütirik asitin (GABA) yıkım hızını düşürdüğünü tespit etmişlerdir. En son çalışmalar (Santos ve ark., 1994), kediotu uygulaması sonrasında sinaptik boşlukta GABA konsantrasyonunun art-

tığını göstermiştir. Araştırmacılar bu çalışmada valerenik asit yerine kediotu ekstresi kullanmışlar ve ekstrenin sinaptozomlardan GABA salımını arttırdığını ve yeniden alımını inhibe ettiğini belirlemişlerdir. Ortiz (1999) ise kediotu ekstresinin flunitrazepam bağlanmasında ilave etkileri olduğunu tespit etmiştir. Kediotu ekstrelerinin GABA (A) reseptörleri üzerinde etkisi olduğunu ancak GABAerjik nöronların diğer presinaptik bileşenleriyle de etkileşebildiğini rapor etmiştir. GABA, stres ve anksiyetede kilit rol oynayan önemli bir "inhibitör nörotransmitter" olarak kabul edilmektedir. Cavadas ve arkadaşları (1995), GABA-A reseptörleri üzerinde *in vitro* olarak gözlenen etkilerin düşük valerenik asit konsantrasyonu nedeniyle olduğuna dikkat çekmiştir. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da ekstrenin santral sinir sistemi üzerinde; valerenik asitler, valepotriatlar ya da uçucu yağlardan bağımsız bir şekilde sakinleştirici etki oluşturduğu görülmüştür (Krieglstein, 1988).

Fare ve sıçanlar üzerinde davranışsal etkiler açısından iki kediotu kökü ekstresi incelenmiştir. Etanol ekstresi farelere 100 mg/kg dozda intraperitonal enjeksiyon ile tek doz olarak uygulanmıştır. Kesin bir sedatif etki gözlenmemiş olup, ekstre pikrotoksine karşı antikonvülsan aktivite göstermiş ve tiyopental-nedenli anestezinin süresini anlamlı şekilde uzatmıştır (Hiller ve ark., 1996). Bir diğer çalışmada kediotu kökünün sulu ekstresinin farelerde (oral olarak 20 ve 200 mg/kg dozda uygulandığında) anlamlı bir sedasyon sağladığı bildirilmiştir. Uygulamadan 120 dakika sonra spontan motilite %25 (20 mg/kg) ve %36 (200 mg/kg) azalmıştır. 5 ve 25 mg/kg dozlarda uygulanan Diazepam, aynı deneyde sırasıyla %77 ve %90 motilite azalmasına neden olmuştur. Kediotu ekstresi (200 mg/kg dozda uygulandığında), tiyopental-nedenli uyku süresini 7.6 oranında uzatarak bir antikonvülsan etki göstermiştir (Leuschner ve ark., 1993).

Bugüne kadar kediotu ekstrelerinin akut toksisitesi üzerine hiçbir çalışma yayımlanmamış, sadece fraksiyonlar ya da tek tek bileşikler incelenmiştir. Von Skramlik (1959), kediotu kökünün uçucu yağı; Rücker ve arkadaşları (1978) ile Hendriks ve arkadaşları (1985) ise valeranon ve valerenik asit üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir. Valepotriatlar ve baldrinaller ile bu iki bileşiğin kimyasal türevlerinde potansiyel terapötik öneme sahip sitotoksik etkiler de tespit edilmiş, ancak bu etkiler valepotriat açısından zayıf tentürlerde ya da valerenik asitlerde gözlenmemiştir (Bos ve ark., 1998). Kimyasal açıdan stabil olmamaları nedeniyle valepotriatların sadece *in vitro* sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Yüksek dozlarda (1350 mg/kg) bile sıçanlarda herhangi bir sitotoksik etki gözlenmemiştir (Tufik, 1985). Üç valepotriattan oluşan bir karışım her biri 10 gebe sıçandan oluşan gruplara oral yolla 0, 6, 12 ve 24 mg/kg dozda 3 hafta boyunca uygulanmıştır. Her bir gruptan beş hayvan 3 haftalık sürenin sonunda öldürülmüştür. Dış muayenede ne annelerde ne de fetüslerde herhangi bir patolojik değişim saptanmamıştır. Fetüslerin iç muayenesinde ise 12 ve 24 mg/kg dozlarda gecikmiş kemikleşme insidansının arttığı tespit edilmiştir. Kalan 20 hayvanda ise yeni doğan sıçan gelişimi üzerindeki etkiler incelenmiştir. Kontrol grubu ile farklı dozlarda valepotriat uygulanan üç grup arasında farklılık tespit edilememiştir. Araştırmacılar, valepotriatların test edilen dozlarda anne ve yavrular üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi oluşturmadığını bildirmişlerdir (Tufik ve ark., 1985). Bir başka çalışmada ise kediotu kökünün alkollü ekstresi 45 gün boyunca 400-600 mg/kg dozda intraperitonal enjeksiyon ile uygulanmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir ağırlık değişimi ya da kan tablosunda değişiklik gözlenmemiştir (Rosecrans ve ark., 1961). Aynı ekstre 30 gün boyunca 300-600 mg/kg dozda oral olarak sıçanlara uygulanmış ve doğum, organ ağırlığı veya hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Fehri ve ark., 1991).

Mutajenik potansiyele ilişkin çalışmalar genellikle valepotriatlar ve baldrinaller gibi izole edilen bileşikler üzerinde yapılmıştır. Bakteriyel mutajenite çalışmaları *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* suşları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Valtrat/izovaltrat karışımı (60:40) ile dihidrovaltrat, baldrinal ve homobaldrinal test materyalleri olarak seçilmiştir. Çalışmalar metabolik aktivasyonun olduğu ve olmadığı koşullarda gerçekleştirilmiştir. Valepotriatlar sadece 1.0 µM/plak üzerindeki konsantrasyonlarda metabolik ve mutajenik etki sergilerken; baldrinaller sadece 0.1-0.3 µM/plak konsantrasyonda bile metabolik etki olsa da olmasa da mutajenik etki göstermiştir (von der Hude ve ark., 1985, 1986). Baldrinal ve homobaldrinalin, farklı hematopoietik hücrelerin klonojenik *in vitro* büyümesi üzerindeki etkileri 10^{-8} ile 10^{-4} M arası konsantrasyonlarda test edilmiştir. Farelerin hematopoietik kök hücrelerinin ve insan T lenfosit kolonilerinin büyümesini anlamlı şekilde inhibe etmesi için 10^{-4} M konsantrasyonun gerekli olduğu ve bu nedenle ticari olarak satılan preparatların içerdiği baldrinal miktarının anlamlı bir sitotoksik etki yaratmak için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (Braun ve ark., 1986). Fakat bu baldrinallerin hiç genotoksik etkisi olmadığı anlamına da gelmemektedir. Oral uygulama sonrasında mutajenite riski için hedef organ karaciğerdir, çünkü baldrinaller iyi emilim gösterirler, güçlü ilk geçiş etkisine sahiptirler ve karaciğer tarafından elimine edilirler. Sonuç olarak, sadece valepotriat (ve dolayısıyla baldrinal) miktarı düşük olan kediotu preparatlarının kullanımı önerilebilir (Dieckmann,1988).

2.4.1.5 İnsanlardaki Farmakolojik Etkiler ve Hastalarda Klinik Etkinlik

Tablo 2.7 ve 2.8'de sadece kediotu ekstresi içeren preparatlar üzerinde gerçekleştirilen toplam 14 kontrollü çalışma yer almakta olup bunlardan 9 tanesi sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan klinik farmakolojik çalışmalar, 5 tanesi ise uyku bozukluğu olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardır. 3 numaralı kolonda görülen doz miktarları ise farklı ekstreleri içeren preparatları göstermektedir. 6 çalışmada (Schulz ve ark., 1994, 1998; Kuhlmann ve ark., 1999; Donath ve ark., 2000; Vorbach ve ark., 1995; Dorn, 2000) standardize etanol ekstresi (%70 hacim/hacim, bitki:ekstre oranı 4-7:1, valerenik asit içeriği % 0.4-0.6) kullanılırken 4 tanesinde (Leathwood ve Chauffard, 1983, 1985; Kamm-Kohl ve ark., 1984; Balderer ve Borbely, 1985) liyofilize sulu ekstreler (bitki:ekstre oranı 3-6:1) kullanılmıştır. Diğer çalışmalarda ise ya valepotriat üzerinden standardize edilmiş ekstreler (Gessner ve Klasser, 1984), veya standardize edilmemiş ekstreler (Jansen,1977; Kohnen ve Oswald,1988) ya da toz haline getirilmiş bitkiler (Francis, 2002) kullanmıştır. Kullanılan preparatların ve çalışmaların birbirinden farklı olması nedeniyle kediotunun klinik açıdan insomnia tedavisindeki etkisi meta-analiz sonuçlarına göre yetersiz olarak tanımlanmıştır (Stevinson ve Ernst, 2000).

Leathwood 1983 ve 1984 yıllarında üç sağlıklı denek grubu üzerinde yapmış olduğu çalışmalarının sonuçlarını rapor etmiştir. Her bir vakada test dozu tek sefer alınmıştır. 128 ve 8 denekten oluşan iki grup, ilacı aldıktan sonra sabah kendini değerlendirme ölçeğini doldurarak kendi uyku parametrelerini değerlendirmişlerdir. Her iki çalışmasında da Leathwood, plaseboya kıyasla uykuya geçişteki gecikme süresinde anlamlı bir azalma ve üç çalışmadan birinde uyku kalitesinde iyileşme olduğunu belirlemiştir. 450 mg ve 900 mg dozlara verilen yanıt karşılaştırıldığında doz bağımlı etkiye dair bir bulgu elde edilememiştir. 29 denekten oluşan başka bir grupta EEG ile uyku laboratuvarında yapılan bir değerlendirmede, plasebo ile mukayese edildiğinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 2.7.

Gönüllüler üzerinde kediotu ekstresi ile gerçekleştirilen plasebo kontrollü çift kör çalışmalar

İlk yazar, yıl	Vaka sayısı	Doz (mg/gün)	Süre (gün)	Yöntemler	Sonuçlar
%70 etanol ve su ile hazırlanan standardize kediotu ekstrelerini kullanan çalışmalar					
Schulz,1994, çapraz tasarım	14	405	17	Uyku EEG, öz değerlendirme ölçeği	Uzun dalga uyku ve K kompleks yoğunluğunda artma; birinci evre uykuda azalma. Uyku gecikmesi, uyanma zamanı ya da uyku kalitesinde değişiklik yok
Schulz,1994, çapraz tasarım	**14**	**405**	**17**	**Uyku EEG, öz değerlendirme ölçeği**	**Uzun dalga uyku ve K kompleks yoğunluğunda artma; birinci evre uykuda azalma. Uyku gecikmesi, uyanma zamanı ya da uyku kalitesinde değişiklik** yok
Schulz,1998	12	1200	1	Farmako-EEG, Flicker füzyon frekansı (CFF)	EEG: Karakteristik dalga formu plasebo ve diazepama kıyasla değişmiştir. CFF: Dikkatte azalma yok
Kuhlmann,1999	**102**	**600**	**114**	**VDD, Cognitron, TT**	**Duyarlılık ya da sürüş** kabiliyetinde **bozulma** yok
Donath, 2000, Çapraz tasarım	16	600	114	Farmako EEG, Polisomnografi, duygudurum ölçeği	1 gün sonra gruplar arasında farklılık yok, on dördüncü günde: SWSL*, %SWS-TIB*. Kediotunda 3 AE. Plaseboda 18 AE!
Sadece kedi otu içeren diğer preparatlarla yapılan çalışmalar					
Leathwood,1983 PDB, sulu ekstre	128 29	400 400	11	Öz değerlendirme ölçeği, uyku EEG	Uyku gecikmesi kısalması* Uyku kalitesinde artma* Uyku EEG n.s.
Leathwood,1985 sulu ekstre	**8**	**450 900**	**35**	Öz değerlendirme ölçeği	**Uyku gecikmesi kısalması**** Doz-yanıt ilişkisi yok
Gessner,1984 Çapraz tasarım %20 valepotriat içerecek şekilde standardize Meksika kediotu ekstresi	11 9	60 120	1 1	EOG, nukal kas EMGsi, EKG, bilateral sentro oksipital ve frontosentral bölge EEGleri, duygudurum, ruh hali	Dördüncü evre uyku süresinde daha fazla kısalma, REM aktivitesinde hafif azalma, uyanık evrelerde, birinci ve ikinci evre uyku sürelerinde hafif artış. Beta aktivitesinde doza bağlı değişim. İlacın memnuniyetsizlik verici herhangi bir ikincil etkisi yoktur.
Balderer,1985 PDB ve çapraz çalışma sulu ekstre	**10 8**	**450 900 450**	**1 1**	**Öz değerlendirme ölçeği, uykuda EEG**	**Uyku gecikmesinde** ve uyanık kalma süresinde* dozla ilişkili kısalma. Uyku EEG n.s.**

Kohnen, 1988 standardize edilmemiş kediotu ekstresi vs. propranolol vs. propranolol + kediotu ekstresi ile PDB çalışma	40	100 20 20+ 100	1 1	Nabız, uyanıklık testi (matematik problemi çözme), duygudurum	Kediotu ekstresinin fizyolojik etkisi bulunmamaktadır. İlaç ve plasebo arasında problem çözme bakımından fark yoktur

Kısaltmalar: EEG = Elektroensefalogram, **EMG** = Elektromiyogram, **EOG** = Elektrookülogram, **PDB** = Plasebo, çift kör çalışma, **SWSL** = Yavaş dalga uyku (derin uyku) gecikmesi, **SWS%-TIB** = Yataktaki sürenin yüzdesi olarak yavaş dalga uyku; **VDD** = Vienna tayin cihazı, **TT** = Takip testi. Anlamlılık: **n.s.** = Anlamlı değil, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$. **AE** = Advers etki.

Balderer ve Borbely (1985) de sağlıklı deneklerde benzer sonuçlar bildirmişlerdir. 10 deneğe uygulanan öz-değerlendirme ölçeğinde uykuya geçiş süresindeki gecikme ve gece uyanmalarında anlamlı azalma olduğu görülmüş, ancak uyku EEG'sinden elde edilen verilerin anlamlı olduğuna dair bir objektif kanıt sunulamamıştır.

İki diğer farmakodinamik çalışmada (Schulz ve ark., 1994; Schulz ve Jobert, 1998) ise uyku bozukluğu olan hastalarda çeşitli bitkilerin etanollü ekstrelerinin etkileri incelenmiştir. İkinci çalışmada (1995), kediotu ekstresi (1200 mg) ile diazepam (10 mg), lavanta ekstresi (1200 mg), çarkıfelek ekstresi (1200 mg), kava ekstresi (600 mg) ve plaseboyu karşılaştırmak için randomize çapraz bir klinik çalışma yapılmıştır. Tüm bu test edilen ekstrelerin ve diazepamın farklı kantitatif EEG paternleri olduğu tespit edilmiştir. Diazepam'dan farklı olarak bitkisel ekstreler, EEG frekanslarının teta bandında genliğin artmasına neden olmuşlardır. Ayrıca test edilen bitki ekstrelerinin hiçbiri beta frekans bandında nispi bir genlik artışına neden olmaması noktasında da diazepamdan farklılık göstermişlerdir. Bunun yerine, bu aralıkta özellikle kediotu ve lavanta belirgin bir azalmaya neden olmuşlardır. Ekstreler uzun dalga delta frekans aralığında farklı etki paternleri sergilemişlerdir. Lavanta ekstresiyle dikkate değer bir artış, kediotu ve çarkıfelek ekstresinde orta düzey bir artış, kava ekstresinde ise düşüş gözlenmiştir.

Donath ve arkadaşları (2000) tek doz kediotu ekstresi (600 mg) ile tedavi edilen 14 insomnia (ICSD kod 1.A.1) hastasında plaseboya kıyasla bir iyileşme kaydetmemiştir. 14 gün boyunca günde 600 mg alınması sonucunda ise tedavi sonrasında derin uykuda geçen sürede anlamlı bir artış gözlenmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, bu çalışmada kediotu ile tedavi edilen hastalar, plasebo grubuna göre önemli ölçüde daha az "advers olay" bildirmiştir (3'e 18).

Kuhlmann ve arkadaşları (1999), güvenli araç kullanabilme ya da makine kullanımı becerisi üzerinde kediotunun etkisini belirleyebilmek için 102 gönüllü üzerinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Araştırmacılar, 14 günlük bir süre boyunca tek doz kediotu ekstresi (600 mg) veya tekrarlanan akşam dozlarının, reaksiyon süresi, uyanıklık veya konsantrasyon üzerinde olumsuz etkilere sahip olmadığını bulmuşlardır.

İnsanlardaki farmakodinamik çalışmalar, özellikle farmako-EEG'deki ölçülebilir değişikliklerle sınırlı olduğundan, terapötik etkinliği kanıtlamak için kendi başlarına yeterli değildir. Terapötik etkinlik sadece uygun hasta grupları üzerinde kontrollü tedavi çalışmaları ile gerçekleştirilebilir. Günümüzde bu kritere uyan sadece beş çalışma olup bunlardan birisi (Jansen, 1977) günümüz standartlarına göre istatistiksel geçerliliğinin eksikliği nedeniyle göz ardı edilebilir. Kalan dört çalışmanın birinde, kurutularak toz edilmiş bitki (Grands, 2002), birinde sulu ekstre (Kamm-Kohl ve ark., 1984) ve diğer ikisinde yukarıda tarif edilen etanol ekstresi kullanılmıştır.

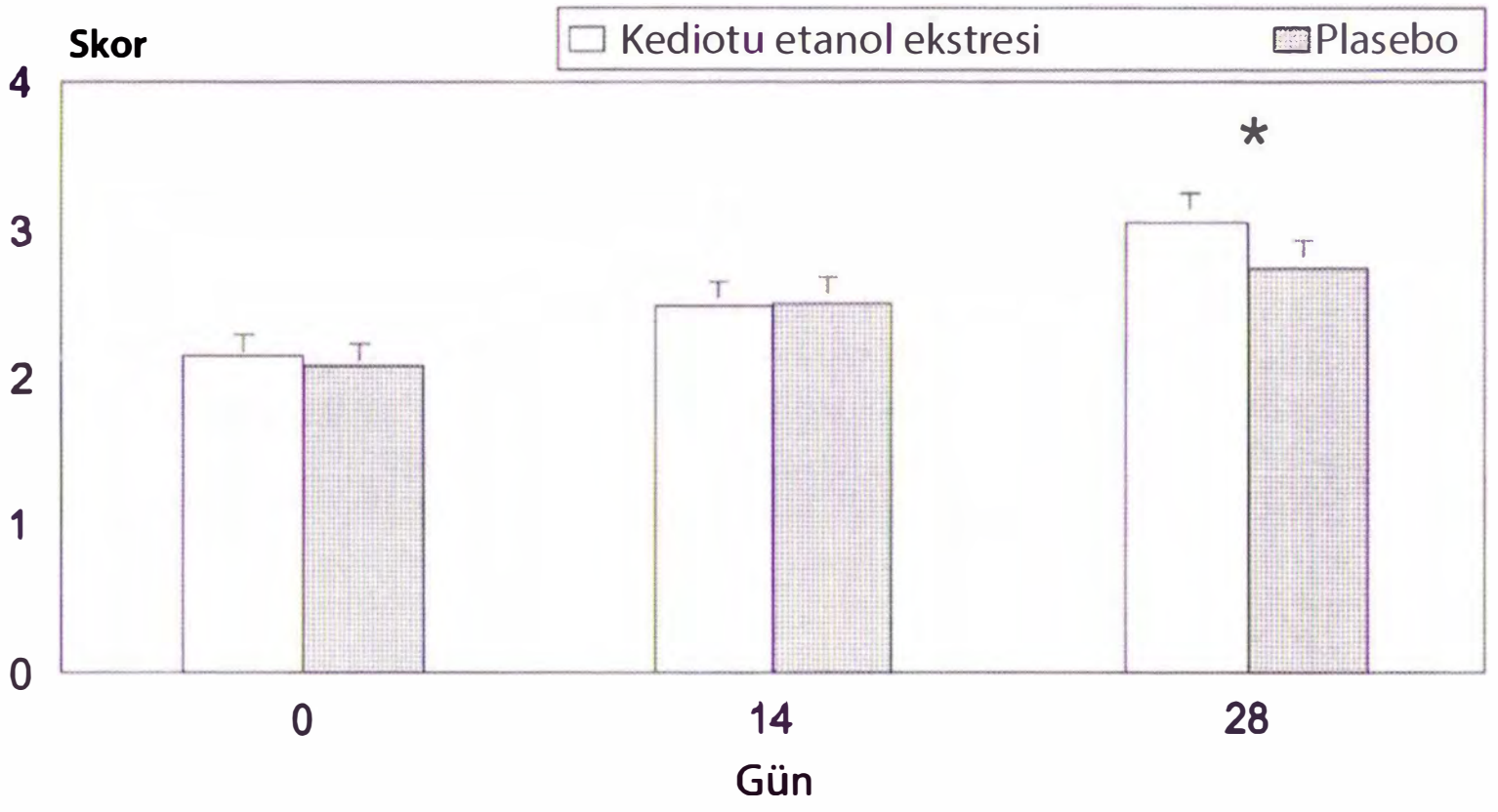
Tablo 2.8 .

Uyku bozukluğu olan hastalarda kediotu preparatları ile gerçekleştirilen kontrollü ve çift kör çalışmalar

İlk yazar, yıl	Vaka sayısı	Doz (mg/gün)	Süre (gün)	Yöntemler	Sonuçlar
%70'lik sulu etanol ile hazırlanmış standardize kediotu ekstresi içeren ürünler ile gerçekleştirilen çalışmalar					
Vorbach, 1996, plasebo ile karşılaştırma	121	600	28	SQ-8, CGI, Bf-S, SRA	SO*, FOR*, CIW**, SOD**, TE***, CS**, SRA*
Schulz,1994, çapraz tasarım	75	600	28	SQ-8,CGI, Bf-S, SRA, HAMA	Kediotu ekstresi ve oksazepamın etkinlik düzeyleri benzer
Sadece kedi otu ekstresi içeren diğer ürünlerle yapılan çalışmalar					
Jansen,1977, standardize edilmemiş ekstre, plasebo ile karşılaştırma	150	300	30	Gözlemci derecelendirme ölçeği (10 madde psişik, 8 somatik)	Geriatrik bir hastanede uyku bozukluğu olan hastalarda 30 günlük bir sürede neredeyse tüm semptomların progresif olarak azalması; istatistiksel analiz yok.
Kamm-Kohl, 1984, sulu ekstre, plasebo ile kontrol	80	270	14	von Zerssen Bf-S, NOSIE ölçeği, sleep score	Ruh hali (Bf-S **), davranış bozuklukları (NOSIE **) ve geriatrik bir hastanedeki hastalarda düşme ve uykuda kalma güçlüklerinde önemli gelişmeler.
Francis, 2002, *Valeriana edulis*'ten hazırlanan toz edilmiş ham drog, çapraz ve plasebo	5	500 1500	14	Sleep EEG, SL, NTA, TST, SO	Zekâ geriliği ve uykusuzluk problemi olan çocuklar. SL*; NTA*;TST**;SO**

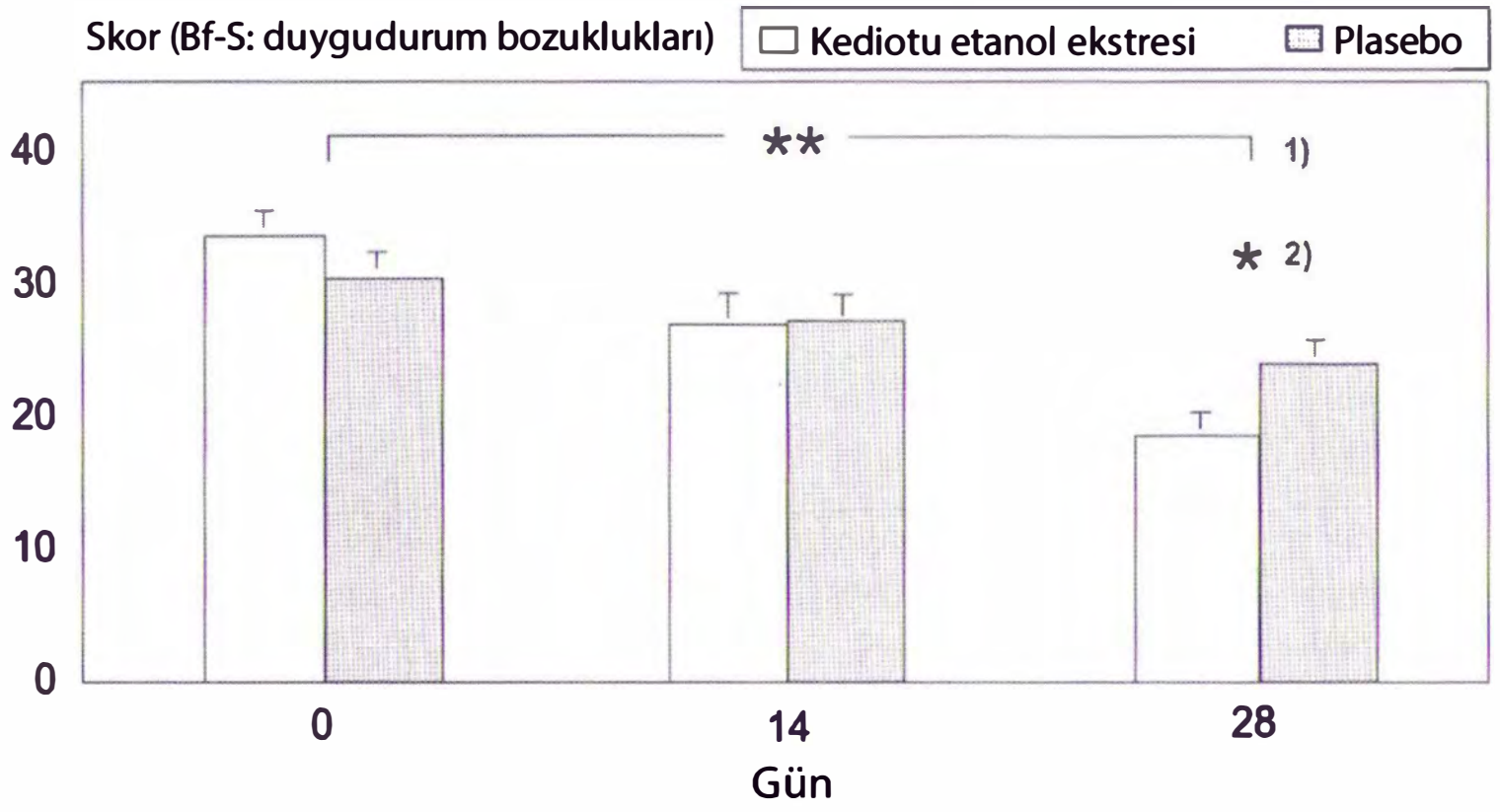
Kısaltmalar: EEG = Elektroensefalogram, **Bf-S** = von Zerssen Duygudurum Ölçeği, **NOSIE** = Yatan Hasta Değerlendirmesinde Hemşirelerin Gözlem Ölçeği, **HAMA** = Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI** = Klinik Global İzlenimler, **SF-8** = Görtelmayer Uyku Anketi, **SQ-8** = Görtelmeyer Uyku Anketi Tür 8, **SRA** = Hekimin yaptığı uyku derecelendirmesi, **SL** = Uyku gecikmesi; **NTA** = Gece uyanık kalınan zaman; **SQ**= Uyku kalitesi, **FOR** = Uyku sonrası yenilenme hissi, **CIW** = İyilik halindeki değişimler, **SOD** = Hastalığın şiddeti, **TE** = Terapötik etkinlik, **TST** = Toplam uyku süresi; **CS** = Klinik durum; istatistiksel anlamlılık: **n.s.** = Anlamlı değil, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$.

Kamm-Kohl ve arkadaşları (1984), kediotunun etkilerini geriatri hastanelerindeki uyku bozukluğu olan hastalarda incelemişlerdir. Bu çalışmada 30 gün boyunca tedavi gören 150 hasta ve 14 gün boyunca tedavi gören 50 hasta gözlenmiştir. Çalışmada iki standart gözlemci derecelendirme ölçeği ile uyuma ve uykuya geçiş zorluklarını derecelendiren bir skorlama sistemi kullanılmıştır. 14 günlük tedavi sonuçları; duygudurum (von Zerssen duygudurum ölçeği), davranış bozuklukları (NOSIE), uyuma ve uykuya dalma zorluklarında (uyku skoru) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.19. ▲ Plasebo ile karşılaştırmalı olarak kediotu etanollü ekstresi (600 mg/gün) ile yapılan 4 haftalık tedavinin etkileri. Sonuçlar, Görtelmayer uyku anketi (SF-B) ile incelenmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sadece 4 haftalık tedavi sonrasında kediotu ve plasebo arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Vorbach ve ark., 1996).

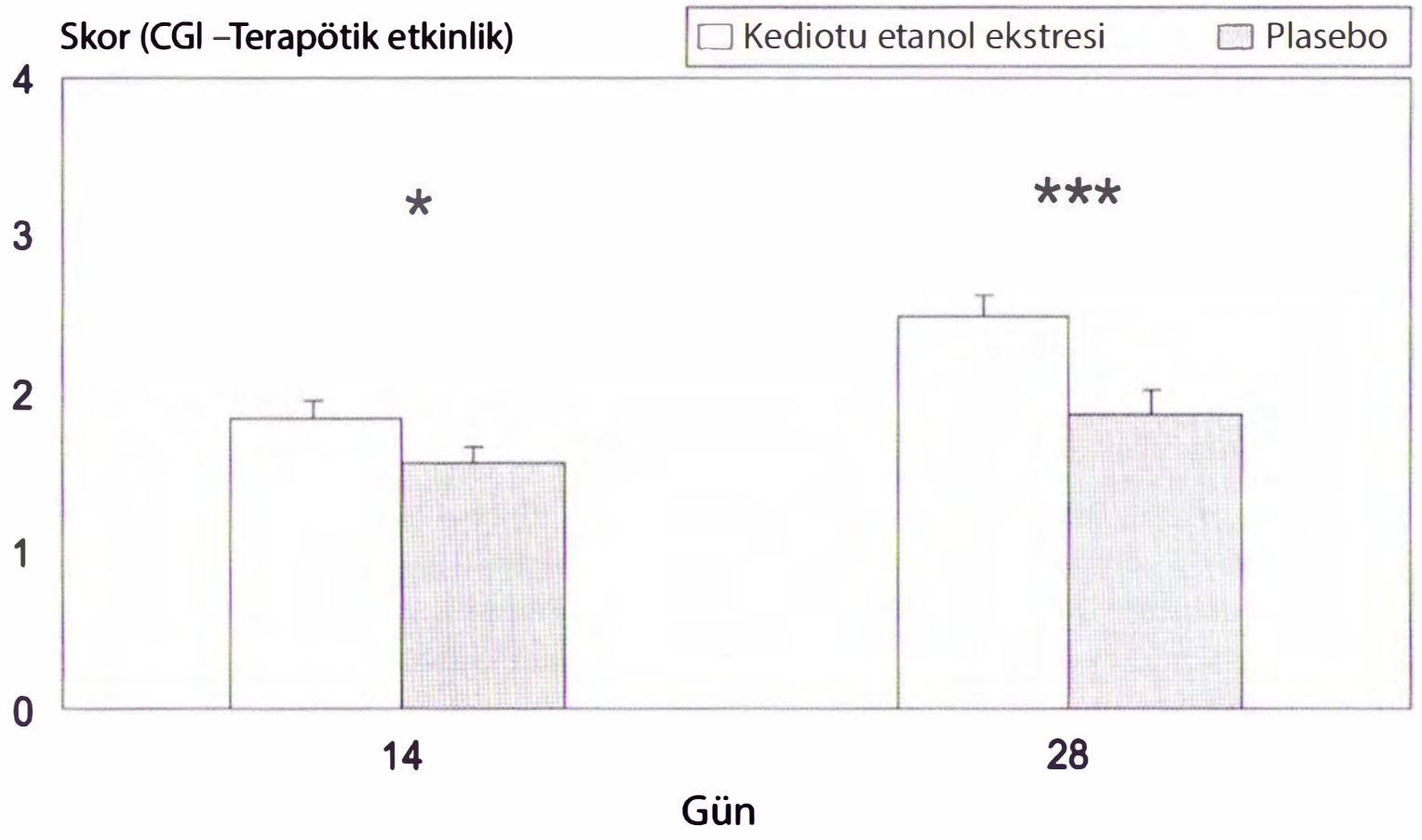
Vorbach ve arkadaşları (1996) tarafından gerçekleştirilen plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışmanın sonuçları daha da etkileyicidir. Bu çalışmaya en az 4 hafta boyunca, ciddi uyku bozukluğu yaşayan 121 hasta katılmıştır. Depresyonu olan (HAMD > 16) ve uykuyu etkileyebilecek ilaç almış ya da alıyor olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Terapötik etkiler dört standart derecelendirme ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir: Hekim derecelendirmeli uyku ölçeği (SRA), Görtelmayer uyku anketi (SF-B), von Zerssen duygudurum ölçeği (Bf-S) ve Klinik Global İzlenimler (CGI) ölçeği. Tüm derecelendirme ölçekleri tedavi öncesinde, tedavinin 14. ve 28. günlerinde uygulanmıştır. Çalışma sonuçları Şekil 2.19-2.21'de grafik halinde sunulmaktadır. Hastalar arasında tedavinin ilk günlerinde akut bir etki görülmemiştir. Tüm derecelendirme ölçeklerinde 4 haftalık tedaviye karşı plaseboda üstünlük tespit edilmiş, hekim derecelendirmeli uyku ölçeğinde (SRA) kediotu ekstresi ile plasebo arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Görtelmayer uyku anketi (SF-B), tedavinin 14. gününde bir farklılık göstermemiştir, ancak 28. günde kediotu ile tedavi edilen hastalarda olumlu ve anlamlı bir farklılık görülmüştür (Şekil 2.19). Von Zerssen duygudurum ölçeği (Bf-S) aynı zamanda 28 günlük tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir (Şekil 2.20). En öne çıkan farklılıklar Klinik Global İzlenimler (CGI) ölçeğinde gözlenmiştir.



Tedavi grupları arasında karşılaştırma:

1) 0. ve 28. günler arası öz değerlendirme farkları 2) 28. gün öz değerlendirme

Şekil 2.20. ▲ Şekil 2.19'daki ile aynı çalışma, günlük duygudurum ölçümünde von Zerssen ölçeği (Bf-S) kullanılmıştır. Kediotu ve plasebo grupları arasında 2 haftalık tedavi sonrasında herhangi bir anlamlı farklılık görülmemiştir, ancak 4 hafta sonunda plaseboya kıyasla kediotu preparatı anlamlı bir iyileşme sağlamıştır.



Şekil 2.21. ▲ Şekil 2.19'daki ile aynı çalışma. 4 haftalık tedavi sonrasında değerlendirme ve istatistiksel etkinlik analizi, hekim ve hasta değerlendirmeli Klinik Global İzlenim (CGI) kriterleri kullanılmıştır. 4 haftalık tedavide görülen gruplar arasındaki farklılık 2 haftalık tedaviye göre daha belirgindir.

Hem hasta hem de hekim tarafından yapılan derecelendirmeler, kediotu ekstresi için olumlu bir farklılık göstermiştir, istatistiksel analizde 14. günde anlamlı farklılık ($p < 0.05$) ve 28. günde yüksek derecede anlamlı farklılık ($p < 0.001$; Şekil 2.21) tespit edilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kediotu preparatlarının muhtemelen diğer tipik uyku yardımcıları gibi anlık etki oluşturmadığını ve özellikle günlük duygudurumunda önemli iyileşmeler elde etmek için 2-4 haftalık tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Uyku bozukluğu olan hastalarda akut yanıtta eksiklik bir dezavantaj olmak zorunda değildir, çünkü akut etkiler bağımlılığı arttırabilir ve ciddi psikoterapötik önlemler gerektirebilir. Kediotunu benzodiazepinlerden ayıran nokta, etkinin başlamasındaki gecikmedir, ancak kediotunun uyku yaratıcı etkisi 4 haftalık kullanım sonunda oksazepam ile aynıdır (Dorn, 2000). Hastaların etkinin geç ortaya çıkacağını bilmeleri ve ilacın etki yapmadığını düşünerek kullanımı erken bırakmamaları gerekir. Uyku yardımcıları ve sedatifler genellikle anlık etkilerle ilişkilendirilirler ki kediotu bu özelliklere haiz değildir.

Sadece kediotu tedavisine ilişkin çalışmaların yanı sıra bazı çalışmalarda kediotu ekstresi ve diğer bitkisel yatıştırıcıların kombinasyonları da incelenmiştir. Tek kediotu içeren ürünler ile elde edilen çalışmalar; kediotu-oğulotu (Albrecht ve ark., 1995; Dressing ve ark., 1992, 1996) ve kediotu-şerbetçiotu (Gebhardt ve ark., 1996; Vonderheid-Guth ve ark., 2000) ile kombine edilmiş ürünler üzerine yapılan incelemelerle desteklenmektedir. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada kediotu-oğulotu kombinasyonunun terapötik etkinliği, 14 gün boyunca günlük 630 mg kediotu ekstresi artı 320 mg oğul otu ekstresi kombinasyonu kullanan 68 insomnia hastasında test edilmiştir.

Çok parametreli bir derecelendirme ölçeği, kombine ürünlerin plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha etkin olduğunu ortaya koymuştur (Dressing ve ark., 1996). Aynı ürün, flunitrazepam ve plasebo ile karşılaştırmalı olarak 54 denek üzerinde araç kullanma becerisi üzerindeki etkileri açısından test edilmiştir. Dikkat ve reaksiyon testlerinde objektif olarak ölçülebilir performans bozulmasının, sadece flunitrazepam alan grupta meydana geldiği görülmüştür (Gebhardt ve ark.,1996). Yakın dönemde Blumenthal ve arkadaşları (2003) tarafından hem kediotu hem de kediotunun kombinasyonları ile hazırlanan preparatlar üzerinde gerçekleştirilen 29 klinik çalışmanın bir özeti yayımlanmıştır.

2.4.1.6 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Komisyon E tarafından 1985 yılında yayımlanan kediotu monografında, kullanım endikasyonları "sinirsel durumlar nedeniyle uyku bozuklukları, huzursuzluk" olarak belirtilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Sonraki klinik çalışmalardan (Tablo 2.8) elde edilen sonuçlar bu monografta ifade edilen endikasyonları teyit etmektedir. Ancak, Vorbach ve arkadaşları (1996) "uykusuzluk" kelimesinin (uykuya dalmakta güçlük) "uyku bozuklukları" ile değiştirilmesinin daha iyi olacağını öne sürmüşlerdir. Doz için ise bu monografta günlük 2-3 g kuru bitkinin tek seferde ya da birkaç doza bölünerek uygulanması önerilmektedir. Vorbach ve arkadaşları (1996) tarafından gerçekleştirilen çalışmada test edilen etanollü ekstrenin yatmadan 2 saat önce tek seferde 600 mg olarak kullanımı önerilmiştir.

Komisyon E monografında herhangi bir kontrendikasyon, yan etki ya da ilaç etkileşimi bildirilmemektedir. ESCOP monografında (2003) önlem olarak kediotunun gebelik sırasında, emzirme döneminde ya da 3 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Bugüne kadar yapılan az sayıdaki kontrollü tedavi çalışmasında sadece birkaç advers reaksiyon bildirilmiştir. Vorbach ve arkadaşları (1996) kediotu kullanan 61 hasta için 3 ad-

vers reaksiyon bildirmiştir; bunlardan iki tanesi baş ağrısı ve birisi de sabah mahmurluğudur. Bugüne kadar Almanya'da sadece kediotu içeren ve yaygın olarak reçetelendirilen bir ürün (Sedonium®) için sadece bir advers reaksiyon bildirilmiştir. Ürünü kullandıktan iki saat sonra 57 yaşındaki bir kadın huzursuzluk, sinirlilik ve uykuya dalma zorluklarından oluşan paradoksal bir reaksiyon geçirmiştir. Bugüne kadar aşırı dozda kediotu kullanımı ile intihara teşebbüs eden tek bir hasta bildirilmiştir. 18 yaşındaki genç bir kız perakende ürün olarak satılan kediotu kökü tozundan yaklaşık 20 g (her birisi 470 mg içeren 40-50 kapsül) yutmuştur. Üç saat sonra güçsüzlük, abdominal ağrı ve kramp, göğüste sıkışma, ellerde ve ayaklarda titreme ve sersemleme şikayetleri ile hastanenin yoğun bakım ünitesine başvurmuştur. Solunum ve dolaşım değerleri stabil olup vücut sıcaklığı, diğer fiziksel bulguları (midriazis haricinde), kan parametreleri ve EKG değerleri normal bulunmuştur. Tüm semptomlar 24 saat içerisinde düzelmiştir. Araştırmacılar, kediotunun önerilen terapötik dozun yaklaşık 20 katına denk gelen aşırı doz ile tehlikeli hale geldiğini ifade etmişlerdir (Willey ve ark., 1995).

2.4.1.7 Terapötik Önem

Sinirlilik ve uyku bozuklukları (insomnia) nüfusun yaklaşık olarak beşte birini etkilemektedir ve kediotu kullanımı için yaygın endikasyonlardandır. Uyku problemi şikayetleri yaşla birlikte artmakta, kadınlar erkeklere kıyasla bu durumdan daha çok etkilenmektedir. Tedavi edilmeyen ya da yeterince tedavi edilmemiş insomnia, diğer fiziksel ve mental rahatsızlıkların riskinde de artışa neden olmaktadır ve depresyon da bunlardan biridir. Bu nedenle insomniayaya terapötik olarak müdahale edilmesi gerekmektedir. Farmakolojik tedaviye geçmeden önce farmakolojik olmayan önlemler denenmelidir. Bir hekimin danışmanlığı bu tür vakalarda oldukça yararlı olabilmektedir. Örneğin Gauler ve Weihrauch (1997), kontrollü ve çift kör çalışmalarında uyku bozukluğu olan hastaların yaklaşık %40-80'inde klinik olarak anlamlı plasebo etkilerden bahsetmektedir. Ayrıca, bu "psikodinamik" etkinin önemli bir kısmının da (Schulz, 2000) ilaç kullanma ritüeli ile ilişkilendirildiği ifade edilmektedir. Davranışsal ya da fiziksel terapötik önlemlerin özel kullanımına ilişkin herhangi bir objektif yönlendirme bulunmamaktadır. Sinirlilik ve insomnia durumlarında mevcut farmakolojik tedavi, temel olarak benzodiazepinlere dayanmaktadır ve sedasyon sersemliği, insomnia nüksü, tepki zayıflaması, solunum depresyonu ve ilaç bağımlılığı gibi bir dizi ciddi risk içermektedir. Bu durum dikkate alındığında benzeodiaepinlerin risk/yarar oranları hastaların büyük bir kısmı için tartışmalı bir hale gelmektedir. Farmasötik spesifikasyonlara uyan kediotu ürünleri, sinirlilik ve insomnianın farmakolojik tedavisi için düşük riskli bir alternatiftir. Kediotu kökü preparatları ile yüzyıllara dayanan deneyime karşın bu bitkinin bağımlılığı teşvik ettiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Kediotu kökü kademeli olarak etki ettiğinden ve insomnianın akut tedavisi için kullanışlı olmadığından tedaviye uyumun sağlanması (özellikle de hali hazırda benzodiazepin veya diğer sentetik ilaçları kullanmakta olan hastalarda) amacıyla kullanımın ilk haftalarında, uygun bir danışmanlık ve fiziksel terapötik önlemin alınması gereklidir. Bilimsel çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak, kediotu farmakodinamik etkisi, en az 2-4 haftalık kullanımdan sonra uykuyu teşvik etmeye ve geri kazanlımasına yardımcı olur. Mevcut bilimsel çalışmalardan elde edilen veriler, kediotunun en az 2-4 haftalık kullanım sonunda farmakodinamik etkisini göstermeye başladığını ifade etmektedir.

2.4.2 Lavanta Çiçeği

2.4.2.1 Tıbbi Bitki, Ham Drog ve Lavanta Yağı

Lavanta çiçekleri gerçek lavanta bitkisinin (*Lavandula angustifolia*) tamamen açtıktan sonra toplanan kurutulmuş çiçeklerinden oluşmaktadır (Şekil 2.22). Bu bitki, kısa ve dallı bir çalı şeklinde büyür, 60 cm civarında bir uzunluğa erişir ve Akdeniz bölgesine hastır. Lavanta çiçekleri en az %1.5 uçucu yağ içerir. Temel bileşikleri linalil asetat, linalol, beta-osimen ve sineol'dür. %12'ye ulaşan oranlarda tanen içerir. Gerçek lavanta yağı taze çiçek uçlarından buhar distilasyonu ile elde edilir ve temel bileşikleri de linalil asetat ve linaloldür. Gerçek lavanta yağı geniş yapraklı bir lavanta (*L. latifolia*) türünden elde edilen ve %35'e varan oranda sineol içeren "Portekiz lavanta yağı"ndan ayrılmaktadır. Buna ilişkin ilave farmasötik bilgilere ulaşmak için Bkz. Hänsel ve ark. (1993) ve Lis Balchin (2002).

2.4.2.2 Farmakoloji ve Toksikoloji

Lavanta çiçeğinden elde edilen preparatların, özellikle de lavanta yağının nöroprotektif, antikonvülsan, antimikrobiyal ve diğer farmakolojik özelliklerinin yanı sıra santral sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı etkilere sahip olduğuna inanılmaktadır. Kapsamlı literatür incelemeleri için Bkz. Fröhlich (1968), Hänsel ve ark. (1993), Buchbauer (1996), Blumenthal ve ark. (2000), Cavanagh ve Wilkinson (2002) ve Lis Balchin (2002). Burada lavantanın sadece serebral etkileri ele alınmıştır.



Şekil 2.22. ▲ Lavanta *(Lavandula angustifolia)*.

Sıçan beyninden elde edilen GABA-A reseptörlerinde spesifik membran potansiyelleri üzerindeki etkileri ölçmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, lavanta yağı ile hazırlanan farklı preparatların GABA-A'nın etkisini arttırdığı belirlenmiştir. Araştırmacılar lavanta yağının düşük konsantrasyonda GABA'nın reseptör afinitesini arttırdığını, benzodiazepin ya da barbitüratlar gibi bilinen sedatiflere benzer aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Aoshima ve Hamamoto, 1999).

Lavanta yağı, bugüne kadar hayvan ve insanların yer aldığı farmakolojik çalışmaların gerçekleştirildiği tek lavanta preparatıdır (Lis-Balchin, 1999). Fareler ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda, yaklaşık 100-200 mg/kg arasında değişen dozlarda lavanta yağının intraperitonal uygulama ile elektrik şokuna karşı antikonvülsan etki, spontan motor aktiviteler üzerinde inhibitör etki ve farklı narkotiklerle kombine edildiğinde ilave etkiler sergilediği bildirilmiştir (Atanassova-Shopova,1970). Lavanta yağının farelerde 0.4 mg/kg dozda oral yolla uygulanmasının ardından intraperitonal olarak 40 mg/kg pentobarbital enjeksiyonu ile kontrol grubuna kıyasla uykuya dalma süresini anlamlı şekilde kısalttığı ve uyku süresini uzattığı tespit edilmiştir (Guillemain, 1989). Karanlık bir kafeste 30, 60 ve 90 dk boyunca lavanta buharına maruz kalan farelerde anlamlı bir motor aktivite depresyonu gözlenmiştir. Linalil asetat ve linalol de tek başlarına benzer etkiler göstermiştir. Linalolün plazma düzeyleri maruziyet süresiyle doğru orantılı olarak yükselmiştir. Lavanta yağı kafein nedenli uyarımı tamamen inhibe ederken, linalol ve linalil asetat da kafein nedenli uyarımı %50 oranında inhibe etmiştir (Buchbauer ve ark., 1991). Diğer testlerde, lavanta yağı buharının inhalasyonu farelerde pentilenetetrazol, nikotin ve elektrik şoku nedenli konvülsiyonların doz bağımlı bir şekilde baskılanmasına neden olmuştur (Yamada ve ark., 1994).

Kontrollü bir deneyde 2 saatlik yolculuk sırasında 2 gruptaki 20'şer domuzun davranışları 10 dk aralıklarla gözlenmiştir. Tükürük örneklerindeki kortizol konsantrasyonları da stres ölçütü olarak değerlendirilmiştir. İlk gün taşıma aracındaki yataklarda sadece saman bulunurken, ikinci gün ise bu samanlara lavanta yağı eklenmiştir. Lavantalı saman üzerinde hayvanların daha aktif oldukları görülmüştür (lavanta varken yatan hayvanların oranı %7 iken lavanta olmadığında bu oran %34'tür). Yol tutması semptomları (ağızda köpüklenme, öğürme ve kusma) kontrol grubu ile kıyaslandığında lavanta grubunda anlamlı derecede daha az sıklıkta görülmüştür (lavanta ile 20'de 3 iken lavanta olmadığında 20'de 9). Stresin bir ölçütü olarak tükürükteki kortizol konsantrasyonu incelenmiş ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Bradshaw ve ark., 1998).

Sıçanlarda oral yolla tek doz lavanta yağı veya tavşanlarda dermal uygulamalar için LD_{50} değerleri 5 ml/kg ve üzerinde bulunmuştur (Buchbauer ve ark., 1991; Hänsel ve ark.,1993). Lavantanın toksisitesine ilişkin ise başka bir sonuç bildirilmemiştir. Lavanta yağından kantitatif içerik açısından farklılık gösteren Portekiz lavanta yağının (Oleum spicae, *L. latifolia*'dan elde edilir) akut ve subakut toksisitesi ile teratojenitesi üzerinde daha kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Farelerde subkütan olarak uygulanan Oleum spicae için akut LD_{30} değeri 40 ml/kg'dır. Kobaylarda ise sadece 3.2 ml/kg oral dozda ölüm görülmektedir. Kobaylara 12 hafta boyunca oral yolla günde 0.4 ml/kg dozda uygulanan yağ, hayvanlarda veya organlarında adrenal bezlerin genişlemesi haricinde (organ yapısında herhangi bir değişiklik olmadan) herhangi bir belirgin toksik etki göstermemiştir. 30 kafesteki 357 fare üzerinde gerçekleştirilen reprodüktif toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar "non-teratojenik" olarak sınıflandırılmıştır (Fröhlich, 1968).

2.4.2.3 Farmakokinetik

Lavanta yağından elde edilen bileşiklerin oral uygulaması sonrasındaki farmakokinetik parametreleri üzerine herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Farelerdeki inhalasyon deneylerinde, inhalasyon süresi ile plazma linalol düzeyleri arasında doğrudan bir korelasyon tespit edilmiştir. Lavanta buharına 1 saat maruziyet sonrasında 3 ng/mL linalol ve 11 ng/mL linalil asetat değerleri tespit edilmiştir (Jirovetz ve ark.,1990). Linalol kısmen glukuronik asitle konjugat oluşturmaktadır. 15 dakikalık inhalasyon sonrasında bu bileşikler sadece kanda değil, aynı zamanda beyinde de tespit edilmiştir (Buchbauer ve ark., 1991, 1996). Gönüllülere lavanta yağının dermal uygulanması sonrasında, linalol ve linalil asetat kanda tespit edilmiştir (Jäger ve ark., 1992).

Uçucu terpenlerin insanlardaki biyoyararlanımı ve farmakokinetik parametrelerinin deney hayvanları üzerinde araştırıldığı sistematik bir incelemede, Kohlert ve arkadaşları (2000) bu bileşiklerin kandan elimine edilmeleri için yarılanma ömrünün yaklaşık 1 saat olduğu ve herhangi bir birikim riski bulunmadığını ifade etmişlerdir. Eldeki veriler uçucu yağların bileşimindeki terpenlerin oral, dermal ya da inhalasyon yoluyla uygulama sonrasında hızlı bir şekilde emildiğini göstermektedir. Küçük bir miktarı akciğerlerden herhangi bir değişiklik olmaksızın dışarı atılmakta, büyük bir miktar ise metabolik olarak karbondioksite parçalanarak veya konjuge formda böbrekler aracılığıyla atılmaktadır (Kohlert ve ark., 2000).

2.4.2.4 Klinik Farmakoloji

L. officinalis preparatlarının sağlıklı gönüllülerde farmakodinamik etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, bir istisna (Schulz ve ark., 1998) haricinde, preparatlar aromaterapi şeklinde inhalasyon yoluyla uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonuç değerlendirmeleri lavanta preparatlarının santral sinir sisteminin elektrofizyolojik aktivitesi, duygudurum ve hisler, kognitif işlevler ve fizyolojik dolaşım parametreleri üzerindeki etkileri göz önüne alınarak yapılmıştır.

Schulz ve arkadaşları (1998) tarafından gerçekleştirilen çift kör, çoklu çapraz çalışmada 12 kadın gönüllü ile lavanta çiçeklerinden hazırlanan etanollü ekstrenin (1200 mg'lık tek doz, oral uygulama) plasebo, diazepam ve diğer 7 bitkisel ekstre ile karşılaştırmalı olarak görsel analog ölçek (VAS) ile değerlendirilen uyanıklık/tetiktelik ve EEG üzerindeki etkileri test edilmiştir. EEG ve VAS, oral dozun alınmasından hemen sonra, 120 dk ve 180 dk sonra gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların kendi gerçekleştirdikleri görsel analog değerlendirme sonuçları diazepam, kediotu ekstresi ve lavanta ekstresinin belirgin bir sedasyona neden olduğunu, sarı kantaron, oğulotu ve Kaliforniya gelinciği (*Eschscholzia californica*) ekstrelerinin ise plaseboya kıyasla anlamlı farklılık sergilemediğini göstermiştir. 3 sedatif ürün kantitatif EEG'de kesin değişiklikler göstermiş, ancak diazepam ile meydana gelen değişimin kediotu ve lavanta ile ilişkili olandan belirgin şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir (Schulz ve ark., 1998).

Bir başka çalışmada, lavanta yağını inhale eden 7 insanda dikkat, beklenti ve tetiktelik ile ilişkili olan seçici EEG potansiyellerinde (şartlı negatif varyasyon, CNV) anlamlı düşüş olduğu belirlenmiştir. Lavanta yağı diğer farklı materyallerle karşılaştırıldığında gevşetici ve rahatlatıcı bir etkisi olduğuna inanılmasına karşın, nitrazepamdan farklı olarak lavanta

yağının kalp atış hızı ya da tepki süresi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmadığı görülmüştür (Torii ve ark., 1991).

Bilgisayar kontrollü tepki testlerinde lavanta yağı buharının cerrahi maske ile 10 deneğe uygulanması, karar verme süresinde anlamlı bir uzamaya neden olmuş, ancak hareket süresini etkilememiştir. Araştırmacılar bunu motor işlevleri etkilemeyen merkezi sedasyonun bir kanıtı olarak yorumlamışlardır. İkinci bir deneyde ise aynı araştırma grubu, dikkat testinde 24 deneğin tepki süresini test etmiştir. Lavanta yağı tepki süresinde anlamlı bir artışa, yasemin buharı ise anlamlı bir düşüşe neden olmuştur (Karamat ve ark., 1992).

Sugawara ve arkadaşları (1998 ve 2000), optikçe aktif olan linalollerin sağlıklı deneklerde inhalatör ile uygulandığındaki etkilerini incelemek için kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Bu etkiler kantitatif EEG analizi ve 13 koku kalitesini değerlendiren orijinal bir öz değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışmada iki enantiyomerin kantitatif EEG'de, koku algısı açısından rasemik karışıma kıyasla farklı etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

Diego ve arkadaşları (1998), 40 sağlıklı yetişkine lavanta ya da biberiye yağlarını koklatmışlar ve etkilerini kantitatif EEG analizi, öz değerlendirmeli duygudurum ölçeği (duygudurum profili = POMS) ve kognitif performans testi (matematiksel hesaplamalar) kullanarak değerlendirmişlerdir. Lavanta grubunda EEG'de beta gücünde artış, POMS'ta daha rahat ve daha az depresif duygudurumu ve ayrıca daha hızlı ve daha doğru matematiksel hesaplama sonuçları elde edilmiştir. Biberiye grubunda EEG'deki beta gücü düşmüş olup matematiksel hesaplamalarda daha hızlı olsalar da doğru hesaplamalar yapamadıkları belirlenmiştir.

Vernet-Maury ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 22-28 yaşlarındaki 15 erkek ve kadın deneğe bir yüz maskesiyle rastgele beş farklı koku solutulmuştur. Denekler bir ölçekle her bir kokuyu "memnun edici" ve "rahatsız edici" arasında değerlendirmiştir. Altı otonom sinir sistemi (ANS) yanıtı eşzamanlı olarak kaydedilmiştir: cilt potansiyeli (mV), cilt direnci (kOhm), cilt sıcaklığı, ciltteki kan akışı, kalp atım hızı ve solunum hızı. Önceki metodolojik çalışmalara göre bu altı ANS parametresinin her birini temel duygusal durumlardan biri (mutluluk, şaşırma, üzgün olma, korku, sinir ve iğrenme) ile ilişkilendirmek için bir ölçek kullanılmıştır. ANS parametreleri için; tepki profili ve değerlendirme arasında tipik ve tekrarlanabilir korelasyonlar tespit edilmiştir. Beş kokunun etkisinin karşılaştırmasında "mutluluğa" en çok lavantanın neden olduğu ve bunu etil asetatın takip ettiği belirlenmiştir. Kafur "mutluluk", "şaşırma" ya da "üzüntü"yü (deneklerin geçmişlerine bağlı olarak) uyarmıştır, ancak asetik ve butirik asit temel olarak "öfke" ve "iğrenme" hislerini uyandırmıştır.

Degel ve Köster (1999) lavanta, yasemin ve plasebo kokulandırması yapılan üç farklı odada sabit bir kognitif performans testini (kognitif, sözel ve matematiksel) tamamlayan toplam 108 kadın ve erkekte (ortalama yaş 30) prospektif bir randomize çalışma gerçekleştirmiştir. Testlerin sonunda her bir deneğin duygudurumu değerlendirilmiştir. İstatistiksel ortalama dikkate alındığında, yasemine kıyasla lavantada duygudurumda görülen iyilik hali daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Kognitif testlerde de lavanta genellikle daha pozitif etkiler sergilerken, yasemin daha negatif etkiler sergilemiştir.

Saeki (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, 19-21 yaş arası 10 kadının ayaklarını lavanta yağı içeren (4 L suya 4 damla, başlangıç su sıcaklığı 40°C) ve içermeyen sıcak su banyosuna soktuklarında beş otonom sinir sistemi işlevi (EKG, kap atış hızı, solunum hızı, nabız değişkenliği ve parmak ucu kan akışı) üzerindeki etkilerin test edilmesi amacıyla bir çapraz çalışma tasarlanmıştır. Lavantalı ayak banyosunun kan akışında anlamlı artış yarattığı ancak diğer parametreleri etkilemediği belirlenmiştir.

Romine ve arkadaşları (1999), her birinde 10 erkek bulunan iki grupla kontrollü bir deney gerçekleştirmiştir. Denekler 2 dk fiziksel egzersiz yapmış (hızlı şekilde düz yürüme), sonrasında bir odada 10 dk dinlenmişlerdir. Bu sürede deney grubu lavanta buharı inhale ederken kontrol grubuna herhangi bir koku inhale ettirilmemiştir. Kan basıncı ve nabız oranı, egzersizden hemen sonra ve dinlenme sürecinin sonunda ölçülmüştür. Ölçülen bu parametrelerin başlangıç değerlerine dönmesindeki süreç, lavanta varlığında ve yokluğunda aynı şekilde olmuştur. Hafif egzersiz nedeniyle (egzersiz sonrası ortalama değerler 132/79 mm Hg ve 85 bpm!) bu deneyin sonuçları öngörülebilir olarak değerlendirilmiştir.

Motomura ve arkadaşları (1998) tarafından önceden belirlenmiş psikolojik strese maruz bırakılan 42 sağlıklı öğrencinin herhangi bir koku bulunmayan ya da 3 mL lavanta yağı uygulanan bir odadaki durumlarını inceleyen randomize bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Stres ve gerginlik için hazırlanmış olan psikolojik kontrol listesi, lavanta yağında stres düzeyinin anlamlı şekilde düştüğünü ve kalp atış hızı, kan basıncı ya da hafıza işlevlerini yerine getirebilme üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığını ortaya koymuştur.

Diğer iki çalışmada ise lavanta yağının beyin üzerinde gösterebileceği olfaktör etkiler incelenmiştir. Brand ve arkadaşları (1999), tek burun deliğine lavanta yağı sürülen 10 erkek ve 20 kadının maruziyet sonrasında bilateral elektrodermal potansiyellerini ölçmüşlerdir. Çalışmada, maruziyetin gerçekleştiği yerden bağımsız olarak koku uyarımının belirli bir serebral yarım küreye lokalize olduğu tespit edilmiştir. Di Nardo ve arkadaşları tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanarak, lavanta yağı ile her iki burun deliğinden aralıklı ve özel tanımlı olfaktör uyarım sonrası ve öncesinde 9 erkek ve 6 kadının spesifik beyin alanlarındaki perfüzyonunu incelemişlerdir. Beyinin belirli alanlarının perfüzyonu, 10 dk'lık maruziyet süresi sonrasında önemli ölçüde artmıştır (örneğin gyrus rectusta +%25).

2.4.2.5 Tedavi Çalışmaları (Aromaterapi)

Lavantanın klinik etkinliği üzerine çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiş olmasına karşın bugüne kadar hastalarda lavanta preparatlarının etkinliğine dair sadece beş kontrollü klinik çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan üç tanesinde bir odada lavanta yağının teneffüs edilmesiyle gerçekleştirilirken iki tanesinde ise masaj terapisinde lavanta yağı kullanılmıştır.

Hardy ve arkadaşları (1995) bir pilot çalışmada insomniası olan dört geriatrik hastayı incelemiştir. Birinci hastaya 1 yıl boyunca 10 mg temazepam, ikinci hastaya 3 yıl boyunca 25 mg promazin, üçüncü hastaya 7 ay boyunca 1 kapsül klormetiazol verilirken dördüncü hastaya herhangi bir ilaç verilmemiştir. Dört hastanın uyku süresi sabit bir programla (premedikasyonla 2 hafta, premedikasyonsuz 2 hafta ve geceleri lavanta yağı vaporizatörü kullanarak 2 hafta) 6 hafta boyunca ölçülmüştür. Dört hastanın uyku süresi, ilaçsız 2 hafta boyunca ortalama 1 saat kısalmıştır (istatistiksel olarak anlamlı), ancak aromaterapi başlatıldıktan sonra psikotropik ilaçların bırakılması ile öncesindeki değerlere geri dönülmüştür.

Dale ve Cornwell (1994), postpartum dönemdeki 635 kadın üzerinde bir kontrollü çalışma gerçekleştirmiştir. Doğumdan sonraki 10 gün boyunca hastaların, tam dolu küvette 6 damla uçucu yağ damlatılan banyo suyunda beklemeleri (önce hastanede, daha sonra ebe gözetiminde evde) sağlanmıştır. Postpartum depresyonda iyi hissetme üzerindeki etkilerin belirlenebilmesi için, rastgele bir şekilde her birinde yaklaşık olarak eşit sayıda kadın bulu-

nan üç grup oluşturulmuştur. İlk gruba doğal lavanta yağı, ikinci gruba lavanta benzeri yapay koku maddeleri ve üçüncü gruba da saf uçucu kimyasal bileşik uygulanmıştır. Günlük rahatsızlık ve duygudurum hallerini katılımcıların kendi kendine değerlendirmesi için iki görsel analog ölçek, iyilik halini değerlendiren doğrulayıcı bir parametre olarak kullanılmıştır. Lavanta ile 5. günde elde edilen sonuçlar diğer iki sentetik koku bileşikleri ile elde edilen sonuçlardan daha iyi bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer günlerde ise gruplar arasında iyi hissetme ve duygudurum bağlamında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Son dönemde gerçekleştirilen bir açık çalışmada, doğum sonrasında kadınlarda aromaterapi uygulamalarının daha olumlu sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir. 8 yıl boyunca İngiltere'deki büyük ölçekli bir doğum hastanesinde toplam 8058 hastaya, lavanta yağının da kullanıldığı 10 uçucu yağdan biri olduğu kombine bir aromaterapi uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmadaki kadınların %50'si aromaterapiyi yararlı, %14'ü ise yararsız bulmuştur. Advers etki bildirimi yapan kadın sayısı 100 (%1.2) olarak (60 bulantı, 15 kaşıntı, 13 baş ağrısı, 9 zor doğum) bildirilmiştir, ancak bunların aromaterapi ile ilgili olmadığı düşünülmüştür (Burns ve ark., 2000).

İki randomize çalışmada lavanta yağı ile masajın, stres ve anksiyeteyi azaltma üzerine etkileri 12 (Buckle ve ark., 1993) ve 43 (Dunn ve ark., 1995) hasta üzerinde incelenmiştir. İkinci çalışmada lavanta yağı uygulaması sadece masaj ile kıyaslandığında, lavanta yağının anlamlı derecede daha fazla iyileşme oluşturduğu görülmüştür.

2.4.2.6 Endikasyonlar, Doz ve Riskler

Komisyon E monografında lavanta çiçeklerinin dahili kullanım endikasyonları "huzursuzluk ya da insomnia gibi duygudurum bozuklukları, fonksiyonel abdominal şikayetler (sinirsel mide yanması, Roehmheld sendromu, meteorizm, sinirsel bağırsak rahatsızlığı)" olarak bildirilmiş (Blumenthal ve ark., 1998), her çay fincanı için 1-2 tatlı kaşığı kuru bitki ya da bir küp şekerle birlikte 1-4 damla lavanta yağı (yaklaşık 20-80 mg) alınması önerilmiştir. Haricen kullanım için, 100 g kuru çiçek ve 2 L sıcak su ile hazırlanan ekstre de banyo suyuna eklenebilir.

Klinik veya klinik-farmakolojik çalışmalardan hiçbirinde araştırmacılar, lavanta preparatları ile ilişkilendirilen advers bir olay bildirmemiştir. İçeriğinde lavanta yağı bulunan kozmetik preparatların topikal uygulamasında 28, 71 ve 76 yaşlarındaki üç kadında dermatit veya mukozal enflamasyon içeren kontakt alerjik reaksiyonlar görülmüş ancak ürünün kullanımının kesilmesinden hemen sonra enflamasyon tamamen ortadan kalkmıştır (Coulson ve Khan, 1999; Varma ve ark., 2000). Bu konudaki mevcut monograflar ve incelemeler (Anonymus, 1984; Hänsel ve ark., 1993; De Smet ve ark., 1993; Wolf, 1999; Blumenthal ve ark., 2000) lavantanın kullanımının güvenli olduğunu ortaya koymaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), *L. officinalis*'i güvenli olarak sınıflandırmış; Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen (GRAS) listesine (Anonymus, 1975) ve "ABD'de Gıda Ürünlerine Katılabilecek Her Şey" (EAFUS) veri tabanına (Anonymus, 2001) dâhil etmiştir.

2.4.2.7 Terapötik Rol

Yukarıda bahsi geçen hem deneysel ve hem de klinik çalışmalar, lavanta çiçekleri ve bunlardan elde edilen lavanta yağının sedatif ve rahatlatıcı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu etkilere olfaktör (koku alma) reseptörlerinin aracılık ettiğini varsaymak makul olsa da hayvan çalışmalarının sonuçları ve lavanta yağı bileşenlerinin yağdaki çözünür-

lüklerinin iyi olması, lavantanın oral uygulamadan sonra bile doğrudan santral sinir sistemi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık gelen çalışmalar henüz insanlarda yapılmamıştır ve özellikle metodolojik problemler nedeniyle aromaterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi zor olduğundan, mümkün olan en kısa zamanda bu çalışmaların yapılması sağlanmalıdır. Bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmalar lavanta yağının anksiyete bozukluğu olan hastalarda etkili olabileceğini (Cooke ve Ernst, 2000) ve lavanta yağı preparatlarının artık Almanya'da ve birkaç başka ülkede satılmayan kava ürünlerine olası bir ikame haline gelebileceğini göstermektedir.

2.4.3. Şerbetçiotu, Oğulotu ve Çarkıfelek

Komisyon E tarafından yayımlanan monograflarda; şerbetçiotunun salkım halindeki dişi çiçekleri, oğulotu yaprağı, çarkıfelek ve lavanta çiçekleri için tedavi endikasyonu "huzursuzluk ve uyku bozukluğu" olarak bildirilmiştir (Blumenthal ve ark.,1998) (Bkz. Tablo 2.1). Bu endikasyonlar geleneksel kullanıma ve deneysel tıp verilerine dayanmaktadır. Mevcut standartlara göre etkinliği gösterebilecek herhangi bir kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Mevcut farmakolojik veriler kesin bir değerlendirmeye olanak tanımamaktadır. Aslında yukarıdaki endikasyonlar için tek bitkiden oluşan ürün bulunmamaktadır, ancak bu dört bitki ve ekstreleri pek çok kombine üründe içerik olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.4.3.1 Şerbetçiotu Dişi Çiçekleri ve Şerbetçiotu Salgı Bezleri

Şerbetçiotu Avrupa geleneksel tıbbında; tonik, diüretik, aromatik ve acı tat verici olarak kullanılmasına karşın sakinleştirici olarak kullanımı daha yeni tanımlanmıştır. Şerbetçiotunu toplayanların çabuk yorulduğu (ellerinden ağızlarına şerbetçiotu reçinesinin bulaşmasından dolayı) görülünce, şerbetçiotunun yorgunluk ve uyku yaratan etkilerinin olduğu keşfedilmiştir (Tyler, 1987). Ancak, şerbetçiotu reçinesinin oral olarak kullanıldığında sedatif etkiye neden olabileceği varsayımı deneysel çalışmalarla teyit edilememiştir (Hänsel ve Wagener, 1967; Stocker, 1967). Şerbetçiotu toplayıcılarının yorgunluğuna şerbetçiotu bitkisinin uçucu yağının solunması da neden olabilir, ancak yapılan doğru ekstraksiyon nihai üründe uçucu yağın bulunmamasını sağlamaktadır.

Şerbetçiotunun drog olarak kullanılan kısmı (*Humulus lupulus*, Şekil 2.23) salkım durumundaki dişi çiçekleridir. Humulon ve lupulon dâhil olmak üzere acı maddeler içerir. Bu bileşikler şerbetçiotunun reçine bileşimini oluşturur ve reçine miktarı dişi çiçeklerde %15-30, salgı bezlerinde (lupulin) %50-80 seviyelerindedir. Dişi çiçekler ayrıca %1 uçucu yağ ve %4 tanen içermektedir. Acı maddeler özellikle depolama sırasında hızla parçalanır ve konsantrasyonları 6 ay içerisinde %50-70 arasında azalır (Hänsel ve Schulz, 1986).

Depolanan şerbetçiotu %0.15 oranında metilbutenol içerir. Ancak bu bileşiğin uçucu olması nedeniyle ekstrelerde bulunması düşük bir ihtimaldir, ancak ekstrelerdeki acı asitlerden de meydana gelebilir. Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde metilbutenolün yüksek dozlarda sedatif etki gösterdiği belirlenmiştir (Wohlfarth ve ark.,1983). Metilbutenolün uçucu olması nedeniyle bunu aktif miktarlarda içeren tek preparat geleneksel tıpta kullanılan şerbetçiotu yastığıdır. Ekstrelerdeki konsantrasyon ile bu etkileri gösterebilmesi çok zordur (Wohlfarth, 1983).



Şekil 2.23. ▶ Şerbetçiotu *(Humulus lupulus).*

Lupulon ve şerbetçiotu etanollü ekstresinin farelerde dört modelde (egzersiz tekerleğinde motor aktivite, egzersiz kutusunda lokomotor aktivite, barbitürat arttırıcı etkiler, dönen silindir üzerindeki testler) test edildiği bir çalışmada, 10 ile 500 mg/kg (oral) arasında test edilen dozların belirgin bir sedatif etki oluşturmadığı görülmüştür (Hänsel ve Wagener, 1967). 5 gün boyunca 250 mg lipofilik şerbetçiotu ekstresi kullandırılan 15 denekte gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, deneklerin hiçbirinde uyku getirici etki gözlenmemiştir (Stoker, 1967) (Bkz. Böl. 7.3).

Sahip olduğumuz bilgilere göre şerbetçiotunun herhangi bir toksisite riski bulunmamaktadır. Farelerde oral olarak uygulanan şerbetçiotu ekstresi ya da lupulon için LD_{50} değerleri 500-3500 mg/kg aralığında bulunmuştur (Hänsel ve ark., 1993).

Komisyon E'nin 5 Aralık 1984 tarihli monografında, şerbetçiotunun kullanım endikasyonu "huzursuzluk ya da anksiyete nedeniyle gelişen rahatsızlık ve uyku bozukluğu" olarak belirtilmiştir. Kuru bitki için önerilen doz 0.5 g kuru bitki ya da eşdeğer ekstre ürünü olup, günde bir ya da birkaç sefer alınabilir.

2.4.3.2 Oğulotu Yaprağı

Bu drog, günümüzde ticari olarak tarımsal üretimi yapılan oğulotu bitkisinin (*Melissa officinalis*) kurutulmuş yapraklarından oluşur. Yapraklar parçalandığında hoş ve limona benzer bir koku yayar. En az %0.05 uçucu yağ içerir ve ana bileşikleri sitronellal, geranial ve neral'dir. Oğulotu yaprakları aynı zamanda (%4 rozmarinik asit dâhil olmak üzere) fenolik asitler de içermektedir. Oğulotu yağı, çiçeklenme dönemi başlangıcı veya sırasında toplanan bitkilerden taze ya da kuru haldeyken distilasyon ile elde edilir. Sitronellal, geranial ve neral oğulotu yağının yaklaşık %50-75'ini oluşturmaktadır (Schultze ve ark.,1995). Bugüne kadar olası sedatif etkileri üzerine gerçekleştirilen tek deneysel çalışmada, oğulotu yağı 3-100 mg/kg dozlarda uygulanmış ve bazı etkiler ortaya konmuştur (Wagner ve Sprinkmeyer, 1973). Ancak doza bağlı yanıtın olmaması da etkilerin spesifik olmadığını düşündürmektedir.

5 Aralık 1984 tarihli Komisyon E monografında oğulotu yaprakları ve bunlardan elde edilen preparatlar için endikasyonu "sinirsel uyku bozuklukları ve fonksiyonel gastrointestinal şikayetler" olarak bildirilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen tek doz 1.5-4.5 g kuru bitki şeklindedir.

2.4.3.3 Çarkıfelek

Çarkıfelek çiçeği, *Passiflora incarnata* bitkisinin çiçek ve genç meyvelerini de içerebilen kurutulmuş toprak üstü kısımlarıdır. Bu bitki Kuzey Amerika'ya özgü tropik bir bitkidir ve tırmanıcı özelliktedir. Çarkıfeleğin ana bileşikleri flavonoitler (%2.5'e kadar), kumarin ve umbelliferon'dur. Bir zamanlar, bitkinin etkilerinden, harmala alkaloidlerinin sorumlu olduğu düşüncesi tartışılmıştır (Koch ve Steinegger, 1980).

Çarkıfelek çiçeklerinden hazırlanan ekstrelerin farelere oral ve intraperitonal yolla uygulanması ile spontane lokomotor aktivitenin azaldığı ve uyku süresini uzadığı belirlenmiştir (Speroni ve Minghetti, 1988). Bir çalışmada *P. edulis* bitkisinden hazırlanan sulu ekstrenin insanlarda sedatif hipnotik etkiye neden olduğu ve hepatotoksisite ya da pankreaotoksisite emaresi göstermediği belirlenmiştir (Maluf ve ark., 1991). *P. edulis* bitkisinden hazırlanan tek bitkili preparatlarla gerçekleştirilen hiçbir kontrollü terapötik çalışma bulunmamaktadır. Mayer (1995), bu bitkinin farmasötik kalitesini, bileşiklerini ve farmakolojik etkilerini incelemiştir.

30 Kasım 1985 tarihli Komisyon E monografında çarkıfelek çiçeğinin endikasyonları "sinirsel huzursuzluk durumları" olarak bildirilmiş ve önerilen ortalama günlük doz ise 4-8 g kuru bitki ya da eşdeğer passiflora preparatı olarak ifade edilmiştir (Blumenthal ve ark.,1998).

2.4.4 Sedatif Çaylar

Sedatif çaylar (sinir çayı ya da uyku çayı olarak da bilinirler) en yaygın olarak kediotu kökü, şerbetçiotu dişi çiçekleri ya da oğulotu yapraklarından hazırlanmaktadır. Uçucu yağ içeren bitkiler genellikle tat ve aroma düzeltici olarak kullanılırlar; papatya çiçeği, lavanta çiçeği, portakal çiçeği, nane yaprağı ve turunç kabuğu gibi. Papatya, İngiltere ve ABD'de genel olarak hafif sakinleştirici ve uykuya yardımcı olarak kabul edilmektedir ve buralarda Almanya'daki kediotu ürünleri ile aynı konumdadır.

Alman Farmakopesi'nin 6. baskısında listelenen çay formülleri, ana bileşik (%40) olarak acı su yoncası yaprağı (*Menyanthes trifoliata*) içermektedir. İştah açıcı acı bir bitkinin sedatif bir çayın etkinliğine nasıl katkı yaptığı sorulabilir. Yüzyıllardır Avrupalılar acı tadı olan bitkilerin genellikle sağlık için yararlı olduğuna inanmış, neredeyse tıbbi yararı acılık ile doğru orantılı olarak değerlendirmiştir. Bu oldukça eski kültürel tutum, kullanıcıların çayın hipnotik gücüne inanmaya psikolojik olarak hazır olmasını sağlamış olabilir. Şüphesiz ilerleyen zamanlarda yapılacak klinik deneyler ile acı bitkilerin santral sinir sistemi üzerindeki sedatif etkilerinin incelenmesi olasılığı göz ardı edilmeyecektir. Ancak, bu tür genel bir ifade biraz basit olacaktır, çünkü farklı bitkilerin acı içerikleri santral sinir sistemini uyarıcı ya da baskılayıcı etkileri olan bileşiklerle kombine edilebilmektedir.

İlaç Onay ve Farmakope Komisyonu (The Drug Approval and Pharmacopeia), tarafından Fransa'da yayımlanan bir el kitabında sinirlilik ve hafif uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılan bitkiler aşağıda listelenmiştir: Kediotu kökü, yalancı ısırgan (*Ballota foetida*), şerbetçiotu dişi çiçekleri, gelincik çiçeği, lavanta çiçeği, ıhlamur çiçeği, oğulotu yaprağı, çarkıfelek çiçeği, turunç yaprağı, turunç çiçeği, alıç ve yalancı oğulotu yaprağı (*Aloysia triphylla*).

Çay Formülasyonları

Endikasyonlar: Sinirlilik, uykuya dalma zorluğu
Hazırlama ve doz kılavuzu: 1 çorba kaşığı drog üzerine kaynar su (yaklaşık 150 mL) dökülür, kapağı kapatılır ve yaklaşık 10 dakika demleyip sonrasında süzülür. Gün boyunca ve yatmadan önce 2 ya da 3 kez taze demlenmiş çaydan 1 fincan içilir.
Hasta için öneriler: Her bir bardak (yaklaşık 150 mL) için 1 tepeleme yemek kaşığı drog, gün boyunca ve yatağa gitmeden önce 2 ya da 3 sefer.

Alman Farmakopesi 6'daki stres için çay formülü

Rx	Su yosunu yaprağı	40
	Nane yaprağı	30
	Kediotu kökü	30
	Çayı hazırlayın	
	Hasta önerileri (yukarıda)	

İsveç Farmakopesi 6'daki stres için çay formülü

Rx	Kediotu kökü	25
	Portakal çiçeği	20
	Çarkıfelek	20
	Ezilmiş anason	15
	Oğulotu yaprağı	10
	Nane yaprağı	10

Alman Farmakopesi 7'deki stres için çay formülü

Rx	Kediotu kökü	50
	Oğulotu yaprağı	25
	Nane yaprağı	25

İsveç Farmakopesi 9'daki stres için çay formülü

Rx	Kediotu kökü	60
	Oğulotu yaprağı	10
	Nane yaprağı	10
	Portakal çiçeği	10
	Turunç kabuğu	10

2.4.5 Tıbbi Bitkisel Ürünler

Rote Liste 2003'te "Sedatif ve Hipnotikler" başlığı altında sadece kediotu içeren 15 tane ürün, birer tane oğulotu ve çarkıfelek içeren ürün, 16 tane kediotu ve şerbetçiotu içeren ikili ürün ve 42 tane de en az iki diğer tıbbi bitkiyle birlikte kediotu içeren çok bitkili kombinasyonlar listelenmektedir.

Mevcut verilere göre resmi kediotu preparatlarında kullanılması gereken tek tür *Valeriana officinalis*'tir. Bu ürünler onaylanmış standartlara göre üretilmeli ve etkinlikleri terapötik çalışmalarla test edilmelidir. Yeterli miktarda aktif madde içermeleri gerekmektedir (Bkz. Böl. 2.4.1.6). Valepotriat içeriği yüksek olan ürünler potansiyel toksisiteleri nedeniyle kullanılmamalıdır (Bkz. Böl. 2-4.1.4)

Kaynakça

Albrecht M, Berger W, Laux P; Schmidt U, Martin C (1995) Psychopharmaka und Verkehrssicher heit. Der Einfluß von Euvegalforte auf die Fahrtüchtigkeit und Kombinationswirkungen mit Alkohol. Z Allg Med 71:1215-1225.

Anonymus (1975) Safe and unsafe herbs in herbal teas. Department of Health Education and Welfare. Public Health Service. FDA, Wasington DC.

Anonymus (1984) Monographie *Lavandulae flos* (Lavendelbliiten) Banz 228 vom 5.12.1984.

Anonymus (2001) FDA/CFSAN/OPA: EAFUS List. *http://vm.cfsan.fda.gov/dms/eafus. html.*

Aoshima H, Hamamoto K (1999) Potentiation of GABA-A receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and phytoncid. Biosci Biotechnol Biochem 63: 743-748.

Atanassova-Shopova S, Roussinov KS (1970) On certain central neurotropic effects of lavender essential oil. Bull Inst Physiol 8: 69-76.

Balderer G, Borbely AA (1985) Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacol 87: 406-409.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A et al. The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, TX: American Botanical Council, 2003.

Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J (2000) Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, Austin, USA,pp.226-229.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Bos R, Hendriks H, Scheffer JJC, Woerdenbag HJ (1998) Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. Phytomedicine 5 (3): 219-225.

Bos R, Woerdenbag HJ, van Putten FMS, Hendriks H, Scheffer JJC (1998) Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and valepotriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phytomedicines. Planta Med 64: 143-147.

Bounthanh C, Bergmann C, Beck JP, Haag-Berrurier M, Anton R (1981) Valepotriates, a new class of cytotoxic and antitumor agents. Planta Med 41: 21-28.

Bradshaw RH, Marchant JN, Meredith MJ, Broom DM (1998) Effects of lavender straw on stress and travel sickness in pigs. Journal of Alternative and Complementary Medicine 4: 271-275.

Brand G, Millot JL, Henquell D (1999) Olfaction and hemispheric asymmetry: unilateral stimulation and bilateral electrodermal recordings. Neuropsychobiology 39: 160-164.

Braun R, Dieckmann H, Machut M, Echarti C, Maurer HR (1986) Untersuchungen zum Einfluß von Baldrianalen auf hämatopoetische Zellen in vitro, auf die metabolische Aktivität der Leber in vivo sowie zum Gehalt in Fertigarzneimitteln. Planta Med: 446-450.

Braun R, Dittmar W, Machut M, Weickmann S (1982) Valepotriate mit Epoxidstruktur - beachtliche Alkylantien. Dtsch Apoth Z 122:1109-1113-J.

Braun R, Dittmar W, von der Hude W, ScheutwinkeI-Reich M (1985) Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of valerianaceae roots. Naunyn- Schmiedeberg's Arch Pharmacol Suppl 329: R 28.

Buchbauer G (1996) Aromatherapie: Methoden der Erforschung. Deutsche Apotheker Zeitung 136: 2939-2944.

Buchbauer G, Jirovet L, Jager W, Dietrich H, Plank C, Karamat E (1991) Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. Z Naturforsch 46 c: 1067-1072.

Buckle J (1993) Aromatherapy: does it matter which lavender EO is used? Nurs Times 89: 32-35.

Burns EE, Blarney C, Ersser SJ, Barnetson L, Lloyd AJ (2000) An investigation into the use of aromatherapy in intrapartum midwifery practice. Journal of Alternative and Complementary Medicine 6: 141-147.

Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, Amarai T, Cunha AP, Macedo T, Fontes Ribeiro C (1995) In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABAA receptor in rat brain. Arzneim.-Forsch/Drug Res 45 (II): 753-755.

Cavanagh HMA, Wilkinson JM (2002) Biological activities oflavender essential oil. Phytother Res 16: 301-308.

Cooke B, Ernst E (2000) Aromatherapy: a systematic review. Brit J General Practice 50: 493-496.

Coulson ICH, Khan ASA (1999) Facial "pillow" dermatitis due to lavender oil allergy. Contact Dermatitis 41: 111.

Dale A, Cornwell S (1994) The role of lavender oil in relieving perinea! discomfort following childbirth: a blind randomized clinical trial. J Adv Nurs 19: 89-96.

De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (1993) Adverse effects of herbal drugs. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 8-12.

Degel J, Koster EP (1999) Odors: implicit memory and performance effects. Chem Senses 24: 317-325.

Di Nardo W, Di Girolamo S, Galli A et al. (2000) Olfactory function evaluated by SPECT. Am J Rhinol 14: 57-61

Dieckmann H (1988) Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxikologie von Baldrianalen. Inauguraldissertation, Freie Universität Berlin.

Diego MA, Jones NA, Field T et al. (1998) Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness, and math computations. Int J Neuro Sci 96: 217-234.

Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I (2000) Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsychiat 33: 47-53.

Dorn M (2000) Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Baldrian versus Oxazepam bei nichtorgan ischen und nichtpsychiatrischen Insomnien: Eine randomisierte, doppelblinde, klinische Vergleichsstudie. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 7: 79-84.

Dreßing H, Köhler S, Müller WE (1996) Verbesserung der Schlafqualität mit einem hochdosierten Baldrian-Melisse-Präparat. Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie. Psychopharmako therapie 3: 124-130.

Dreßing H, Riemann D, Löw H, Schredl M, Reh C, Lalli[P, Müller WE (1992) Bei Schlafstörungen gleichwertig? Baldrian-Melisse-Kombination versus Benzodiazepin. Therapiewoche 42: 726-736.

Dunn C, Sleep J, Collett D (1995) Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit. J Adv Nursing 21:34-40.

Eickstedt KW v, Rahmann R (1969) Psychopharmakologische Wirkungen von Valepotriaten. Arzneim-Forsch 19: 316-319.

ESCOP (2003) Monographs on the medicinal uses of plant drugs, Valerianae radix. Thieme Stuttgart New York, 2003.

Fehri B, Aiache JM, Boukef K, Memmi A, Hizaoui B (1991) Valeriana officinalis et Crataegus oxya cantha: Toxicité par administrations réitéréés et investigations pharmacologiques. J Pharm Bel 46: 165-176.

Fink C (1982) Analytik, Pharmakokinetik und pharmakologische Wirkung der Valepotriate unter besonderer Berucksichtigung des Valtrats. Dissertation, Universität Marburg.

Francis AJP, Dempster RJW (2002) Effect of valerian, Valeriana edulis, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomized trial. Phytomedicine 9: 273-9.

Fröhlich E (1968) Lavendelol: Obersicht der klinischen, pharmakologischen und bakteriologischen Studien. Wien Med Wochenschr 118: 345-350.

Gauler TC, Weihrauch TR (1997) Placebo - Ein wirksames und ungefahrliches Medikament? Urban + Schwarzenberg, Munich, Vienna, Baltimore.

Gerhard U, Ninnenbrink N, Georghiadou Ch, Hobi V (1996) Effects of two plant-based sleep remedies on Vigilance. Schweiz Rsch Med 85: 473-48i.

Ge:ßner B, Klasser, M (1984) Untersuchung der Wirkung von Harmonicum Much® auf den Schlaf mit Hilfe polygraphischer EEG-Aufzeichnungen. Z EEG-EMG 15: 45-5i.

Grusla D (1987) Nachweis der Wirkung eines Baldrianextraktes im Rattenhirn mit der 14C-2- Desoxyglucose- Technik. Dissertation, Phillipps-Universität, Marburg.

Guillemain J, Rousseau A, Delaveau P (1989) Effets neurodépresseurs de l'huile essentielle de Lavandula angustifolia Mill. Ann Pharmaceutiques Francaises 47: 337-343.

Hänsel R (1984) Bewertung von Baldrian-Präparaten: Differenzierung wesentlich. Dtsch Apoth Z 124: 2085.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1993) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen E-0, 5th edition. Springer Verlag Berlin Heidelberg: 455.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1993) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen E-0, 5th edition. Springer Verlag Berlin Heidelberg; pp. 630-644.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1994) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen P-Z, 5th edition. Springer Verlag Berlin Heidelberg: 1067-1095.

Hänsel R, Schulz J (1982) Valerensäuren und Valerenal als Leitstoffe des offizinellen Baldrians. Dtsch Apoth Z 122: 215-219.

Hänsel R, Wagener HH (1967) Versuche, sedativ-hypnotische Wirkstoffe im Hopfen nachzuweisen. Arzneim Forsch/Drug Res 17: 79-81.

Hardy M, Kirk-Smith MD, Stretch DD (1995) Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour. Lancet 346: 701.

Hazelhoff B (1984) Phytochemical and Pharmacological Aspects of Valeriana compounds. Dissertation, Universität Groningen.

Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS (1985) Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. Planta Med 51: 28-31.

Hiller KO, Zetler G (1996) Neuropharmacological studies on ethanol extracts of Valeriana offcinalis L.: behavioural and anticonvulsant properties. Phytother Res 10: 145-151.

Jager W, Buchbauer G, Jirovetz L, Fritzer M (1992) Percutaneous absorption of lavender oil from a massage oil. J Soc Cosmet Chem 43: 49-54.

Jansen W (1977) Doppelblindstudie mit Baldrisedon. Therapiewoche 27: 2779-2786.

Jirovetz L, Buchbauer G, Jäger W et al. (1990) Determination of lavender oil fragrance compounds in blood samples. Fresenius Z Anal Chem 338: 922-923.

Kamm-Kohl AV,Jansen W, Brockmann P (1984) Moderne Baldriantherapie gegen nervöse Störungen im Senium. Med Welt 35: 1450-1454.

Karamat E, Umberger J, Buchbauer C, Rößhuber K, Rupp C (1992) Excitatory and sedative effects of essential oils on the human reaction time performance. Chemical Senses 17: 847.

Koch H, Steinegger E (1980) Untersuchungen zur Alkaloid- und Flavonoidführung von Passiflora Arten. Vortrag, gehalten auf dem Intern Research Congress on Natural Products, Straßburg 1980. Publiziert in den Abstracts of Posters.

Kohlert C, Rensen IV, März R, Schindler G, Graefe EU, Veit M (2000) Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animals and humans. Planta Med 66: 495-505.

Kohnen R, Oswald WD (1988) The effects of valerian, Propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. Pharmacopsychiatry 21: 447-448.

Krieglstein J, Grusla D (1988) Zentraldämpfende Inhaltsstoffe im Baldrian. Dtsch Apoth Z 128: 2041-2046.

Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U (1999) The influence of valerian treatment on reaction time, alertness and concentration in volunteers. Pharmacopsychiat 32: 235-241.

Leathwood PD, Chauffard F (1983) Quantifying the effects of mild sedatives. J Psychiat Res 17: 115-122.

Leathwood PD, Chauffard F (1985) Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. Planta Med 51: 144-148.

Leuschner J, Müller J, Rudmann M (1993) Characterisation of the Central Nervous Depressant Activity of a Commercially Available Valerian Root Extract. Arzneim-Forsch/Drug Res 43 (I): 638-641.

Lis Balchin M (Ed.) (2002) Lavender - The genus Lavandula. Taylor & Francis, London and New York, 2002.

Lis-Balchin M, Deans S, Eaglesham E (1998) Relationship between bioactivity and chemical composition of commercial essential oil. Flavour Fragr J 13: 98-104.

Lis-Balchin M, Hart S (1999) Studies on the mode of action of essential oil lavender (Lavandula angustifolia P.Miller). Phytother Res 13:540-2.

Maluf E, Barros HMT, Frochtengarten ML, Benti R, Leite JR (1991) Assessment of the hypnotic/sedative effects and toxicity of Passiflora edulis aqueous extract in rodents and humans. Phyto ther Res 5: 262-266.

Meier B (1995) Passiflorae herba - pharmazeutische Qualität. Z Phytother 16: 90-99.9.

Motomura N, Sakurai A, Yotsuya Y (1998) A psychophysiological study of lavender odorant. Memoirs of Osaka Kyoiku University III747: 281-287.

Ortiz JG (1999) Effects of Valeriana officinalis extracts on sup(3)H)flunitrazepam binding, synaptosomal sup(3)H)GABA uptake, and hippocampal sup(3)H)GABA release. Neurochem Res 24: 1373-8.

Riedel E, Hänsel R, Ehrke G (1982) Hemmung des Gamma-Aminobuttersäureabbaus durch Valerensäurederivate. Planta Med 46: 219-220.

Romine IJ, Bush AM, Geist CR (1999) Lavender aromatherapy in recovery from exercise. Perceptual and Motor Skills 88: 756-758.

Rosecrans JA, Defeo JJ, Youngken HWjr (1961) Pharmacological investigation of certain Valeriana officinalis L. extracts. J Pharm Sci 50: 240-244.

Rücker G, Tautges J, Sieek A, Wenzel H, Graf E (978) Untersuchungen zur Isolierung und phar makodynamischen Aktivität des Sesquiterpens Valeranon aus Nardostrachys jatamansi DC. Arzneim-Forsch/Drug Res 28: 7.

Saeki Y (2000) The effect of foot-bath with or without lavender essential oil on the autonomic nervous system: a randomized trial. Complementary Therapies in Medicine 8: 2-7.

Santos MS, Ferreira F, Cunha AP et al. (1994) An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. Planta Med. 60: 278-279.

Schultze W, König WA, Hilkert A, Richter R (1995) Melissenole. Dtsch Apoth Z 135: 557-577-

Schulz H, Jobert M, Hilbner WD (1998) The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. Phytomedicine 5: 449-458.

Schulz H, Stolz C, Müller J (1994) The effect of a valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers. A pilot study. Pharmacopsychiat 27: 147-15i.

Schulz V (2000) The psychodynamic and pharmacodynamic effects of drugs: A differentiated evaluation of the efficacy of phytotherapy. Phytomedicine 7: 73-8i.

Speroni E, Minghetti A (1988) Neuropharmacological activity of extracts from Passiflora incarnata. Planta Med: 488-49i.

Stevinson C, Ernst E (2000) Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. Sleep Medicine 1: 91-99.

Stocker HR (1967) Sedative und hypnogene Wirkung des Hopfens. Schweizer Brauerei Rundschau 78: 80-89.

Sugawara Y, Hara C, Aoki T, Sugimoto N, Masujima T (2000) Odor distinctiveness between enantiomers of linalool: difference in perception and responses elicited by sensory test and forehead surface potential wave measurement. Chem Senses 25: 77-84.

Sugawara Y, Hara C, Tamura K et al. (1998) Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: sensory evaluation and physiological measurements using optically active linalools. Analytica Chimica Acta 365: 293-299.

Torii S, Fukuda H, Kanemoto H, Miyanchi R, Hamauzu Y, Kawasaki M (1988) Contingent negative variation (CNV) and the psychological effects of odour. In: Van Toller St, Dodd GH (eds) Perfumery, The Psychology and Biology of Fragrance. Chapman and Hall, London New York: 107-146.

Tufik S (1985) Effects of prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. J Ethnopharmacol 87: 39-44.

Tyler VE (1987) The New Honest Herbal. A Sensible Guide to Herbs and Related Remedies. 2nd ed Stickley Co., Philadelphia: 125-126.

Varma S, Blackford S, Statham BN, Blackwell A (2000) Combined contact allergy to tea tree oil and lavender oil complicating chronic vulvovaginitis. Contact Dermatitis 42: 309.

Vernet-Maury E, Alaoui-Ismaili Q, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J (1999) Basic emotions induced by odorants: a new approach based on autonomic pattern results. J Autonomic Ner vous System 75: 176-183.

Von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R (1986) Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of Valerianaceae roots. Mutation Res 169: 23-27.

von Skramlik E (1959) Über die Giftigkeit und Verträglichkeit von ätherischen Ölen. Pharmazie 14: 435-445.

Vonderheid-Guth B, Todorova A, Brattström A, Dimpfel W (2000) Pharmacodynamic effects of valerian and hops extract combination (ZE 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. Eur J Med Res 5: 139-144.

Vorbach EU, Görtelmeyer R, Brülning J (1996) Therapie von Insomnien: Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Baldrian-Präparates. Psychopharmakotherapie 3: 109-115.

Wagner H, Jurcic K (1980 b) In vitro- und in vivo-Metabolismus von 14C-Didrovaltrat. Planta Med 38: 366-376.

Wagner H, Sprinkmeyer L (1973) Dtsch Apoth Z 113: 1159. Zitiert nach: Koch- Heitzmann I, Schilltze W (1984) Melissa officinalis. Eine alte Arzneipflanze mit neuen therapeutischen Wirkungen. Dtsch Apoth Z 124: 2137-2145.

Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM (1995) Valerian overdose: a case report. Vet Human Toxicol 37, 364-365.

Wohlfart R, Hänsel R, Schmidt H (1983) Nachweis sedativ-hypnotischer Wirkstoffe im Hopfen. 4. Mittlg. Die Pharmakologie des Hopfeninhaltsstoffes 2-Methyl-3-buten-2-01. Planta Med 48: 120-123.

Wohlfart R, Wurm G, Hänsel R, Schmidt H (1983) Der Abbau der Bittersäuren zum 2-Methyl-3- buten-2-ol, einem Hopfeninhaltsstoff mit sedativ-hypnotischer Wirkung. Arch Pharmaz 315: 132-137.

Wolf A (1999) Essential oil poisoning. Clinical Toxicology 37: 721-727.

Yamada K, Mimaki Y, Sashida Y (1994) Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour. Biol Pharm Bull 17: 359-360.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

3

Çevirenler:
Doç. Dr. Didem ŞÖHRETOĞLU
Doç. Dr. Gülin RENDA

Bitkisel ilaçlar, hafif kalp ve koroner yetmezliğin tedavisinde, aterosklerozun ve sekellerinin önlenmesinde ve kronik venöz yetmezliğin semptomatik tedavisinde önemli rol oynarlar. Fakat yeterli güvenlik ve etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmış az sayıda preparat bulunmaktadır. Bunlar alıç yaprağı ve çiçeği ekstresi (kalp yetmezliği ve koroner yetmezlik), sarımsak (ateroskleroz), *Ginkgo* ekstresi (periferik arter oklüziv hastalığı) ve atkestanesi ekstresidir (kronik venöz yetmezlik). Bu nedenle bu bölümün büyük kısmı bu dört bitkiye ve preparatlarına ayrılmıştır. Bölüm sonunda kardiyoaktif glikozitleri (dijitaller) içeren bitkilerden, anjina pektoris, kardiyak aritmi, hipertansiyon ve hipotansiyon için kullanılan bitkisel ilaçlardan ve diğer preparatlardan da kısaca bahsedilecektir.

3.1 Kalp Yetmezliği ve Koroner Yetmezlik

Miyokard yetmezliği tedavisinde kullanılan klasik ilaçlar, mor ve yünlü yüksükotundan (*Digitalis* spp.) elde edilen kardiyoaktif glikozitlerdir. Bu bileşikler renksiz, acı maddelerdir ve lokal irritasyona neden olurlar. Kimyasal bileşimleri bilinmektedir ve sentetik olarak da üretilebilmektedirler. Ancak ekonomik nedenlerden ötürü 14 saf glikozit ve bunların prekürsörleri hâlen yüksükotu yaprağının ekstraksiyonu ile elde edilmektedir. Kardiyak glikozitler, dar bir terapötik doz aralığı olan (Bkz. Böl.1.5.5) spesifik ve tanımlanabilir kimyasal bileşikler olduğu için bitkisel ilaç olarak kabul edilmezler ve fitoterapinin dışında kalırlar. Yüksükotu yapraklarından elde edilen galenik preparatlar modern farmakoterapide artık kullanılmamaktadır. Saf glikozitler ve etkilerine ilişkin detaylar ise farmakoloji kitaplarında bulunabilir.

3.1.1 Alıç

3.1.1.1 Giriş

Alıç (*Crataegus* spp., Şek. 3.1) kalp hastalıkları ve dolaşım bozuklukları için kullanımı kanıtlanmış ve resmileşmiş bir drogdur. Aşağıdaki anektotta da görüleceği üzere hayvanlar alemi de alıçtan yararlanmaktadır. 1966 yılında Klatt (alıntılayan Weiss, 1991), ağaç güvesi üzerine gözlemlerini yayımlamıştır. Klatt, genetik araştırmalar yapmak amacıyla bu zararlıları normalde tükettikleri kızılağaç yaprağı ile beslemiş ve bir süre birbirleriyle çiftleştirmişlerdir (iç melezleme). Birkaç yıl içinde bu böceklerde gelişim geriliği, erken yaşlanma ve daha az sayıda yumurta bırakma olguları gözlenmiştir. Tüm kolonin ölmesinin de iç melezlemenin yarattığı dejenerasyonun bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Klatt şans eseri bu böcekleri kızılağaç yaprağı yerine alıç yaprağı ile beslemesini öneren bir kelebek yetiştiricisi ile karşılaşır ve koloni kurtulur. Böcekler birkaç ay içinde daha büyük ve güçlü bir hale gelirler ve normal yumurtlama düzenlerine dönerler.

Bu çalışmaya ilişkin bir yorumunda Weiss (1991), pozitif yanıtların sadece birkaç haftalık süre boyunca bu güvelerin sürekli olarak bu bitkinin yaprakları ile beslendiğinde ortaya çıktığını vurgulamıştır. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen yüzme testlerinin sonuçları da tek doz alıç ekstresi kullanımının hemen fark edilebilir etki yaratmadığını göstermiştir. Kardiyak hastalarda, terapötik etkinlik ile kullanım süresi arasında benzer bir ilişki var gibi görünmektedir. İnsanlarda alıç ekstresinin tek doz kullanımı sonrasında görülen tek akut etki, klinik anlamlılığı düşük parametrelerde görülen değişikliklerdir (Fischer ve ark., 1994). Subjektif şikâyetlerde ve egzersiz toleransında anlamlı bir iyileşme elde edebilmek için 4 ila 8 haftalık bir tedavi süresi gerekmektedir (Tauchert ve Loew, 1995).



Şekil 3.1. ▲ Çiçekli alıç dalı (*Crataegus* türleri).

3.1.1.2 Tıbbi Bitki

Alıç, Rosaceae familyasının bir üyesidir. Ancak çiçeklerinin rahatsız edici aroması sadece sineklere çekici gelmektedir. Uzun çalı şeklindedir, Avrupa ve Amerika'da yayılış gösterir ve deniz seviyesinden 1600 m yüksekliğe kadar olan yerlerde yetişir. Yamaçlar ve güneşli sırtları severler. Bitki, adını meyvelerinden ve keskin dikenlerinden alır. Terapötik olarak sadece beyaz çiçek açan alıç kullanılır; kırmızı renkte çiçek açan bahçe türü alıç ise tıbbi amaçla kullanılmamaktadır.

3.1.1.3 Ham Drog ve Ekstre

Alıç içeren bitkisel ilaçların üretiminde *Crataegus monogyna ve C. oxyacantha* adlı türler kullanılmaktadır. Terapötik etkinlik en güvenilir şekilde alıç yaprakları ve çiçekleri için kanıtlanmıştır. Alman Farmakopesi (DAB 1996), ham droğu çiçek açan bitkinin kurutulmuş çiçekli dal uçları (yaklaşık 7 cm) olarak tanımlamaktadır. Kuru bitkilerin zayıf ve ayırt edici bir kokusu ve hafif acı ya da buruk bir tadı vardır. Alıç yaprakları, çiçekleri ve meyvelerinden oluşan bir preparatın da terapötik etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir. Kuru ve üzümsü meyvelerin kendi başlarına tatlı unsu ya da müsilajımsı tadı vardır.

Alıca ilişkin revize edilmiş 1994 tarihli Komisyon E monografı, kuru alıç yaprakları ve çiçeklerinin sulu ve alkollü ekstrelerinin (bitki:ekstre oranı 4-7:1) ve yukarıda belirtilen kombinasyonun terapötik etkinliğe sahip olduğu onaylar (Blumenthal ve ark., 1998). Diğer preparatlar, özellikle de DAB 1996'da tarif edilen sıvı ekstre ve sadece yapraklardan veya çiçeklerden hazırlanan alkollü ekstreler için terapötik etkinliğin muhtemel olduğu düşünülmektedir ve bu etki henüz herhangi bir çift kör klinik çalışma ile kesin olarak tespit edilememiştir.

3.1.1.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz ve Farmakokinetik

Bugüne kadar alıçtan izole edilmiş olan temel bileşikler; flavonoitler, prosiyanidinler, kateşinler, triterpenoitler, aromatik karboksilik asitler, amino ve pürin türevleri ve diğer bileşiklerdir (Hänsel ve ark., 1992). DAB 1996'ya göre farmasötik kalite için en önemli parametre, hiperozit üzerinden hesaplanmış olan flavonoit ve epikateşin üzerinden hesaplanmış olan prosiyanidin miktarlarıdır. Günümüzde flavonoit miktarlarını tayin etmek için standart analitik metotlar bulunmaktadır, ancak oligomerik prosiyanidinler için henüz herhangi bir standart analitik metot mevcut değildir (Sticher ve ark.,1994). Ham drogdaki flavonoit içeriği yapraklar ve çiçekler için yaklaşık %1 iken meyveler için bu miktar sadece %0.1 civarındadır. Yapraklar ve çiçeklerdeki oligomerik prosiyanidin içeriğinin ise %1-3 arasında olduğu düşünülmektedir (Kreimeyer, 1997). Komisyon E monografında önerilen günlük doz, flavonoit (4-30 mg) ya da oligomerik prosiyanidinleri (30-160 mg) içeren 160-900 mg alıç ekstresidir (Blumenthal ve ark., 1998). Kaul (1998), alıç preparatlarının farmasötik kalitesi ve farmakolojisi ile ilgili yapılmış çalışmalara odaklanmış, bilimsel literatürdeki 250'den fazla çalışmayı incelemiştir. Daha detaylı bir inceleme ise Amerikan Bitki Farmakopesi'nde (American Herbal Pharmacopoeia) yayımlanmıştır (Upton, 1999). Graefe ve arkadaşları (1999) tarafından, flavonol yapısında olan kersetin'in farmakokinetiği ve biyoyararlanımını insanlar üzerinde incelenmiştir.

3.1.1.5 Farmakoloji

Alıcın, kardiyovasküler etkileri pekçok bilimsel çalışma ile açıklanmıştır. Çalışmaların çoğu su ve alkol ekstreleri ile bazı fraksiyon ve bileşenler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Daha eski çalışmalar ise üç anket çalışması ile özetlenmiştir (Ammon ve Handel, 1981 a-c). Alıç üzerine yapılan daha yeni farmakolojik çalışmaların özetleri ise, Siegel ve Casper (1995) ve Kaul (1998)'un yayınlarında bulunmaktadır.

Alıcın miyokardiyal kontraktilite üzerindeki etkilerine ilişkin *in vitro* çalışmalar izole kurbağa kalbi, izole kobay kalbi (Langendorff preparatı) ve izole atriyum üzerinde; *in vivo* çalışmalar ise anestezi altındaki kedi ve köpekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışmalar miyokardiyal kontraksiyon şiddetinin arttığını ve atım hacminin yükseldiğini göstermiştir. İzole kobay kalbi üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ise koroner kan akışında bir artış olduğu belirlenmiştir. Anestezi altındaki farklı türlerde gerçekleştirilen çalışmalar tutarlı bir şekilde nabızda düşüş olduğunu bildirmiştir, ancak izole kobay kalbinde gerçekleştirilen çalışmada artış gözlenmiştir.

Sıçanlarda miyokard iskemisi modelleri (Krzeminski ve Chatterjee, 1993), izole sıçan miyokardiyal hücreleri (Pöpping ve ark., 1995), insan koroner arterleri (Siegel ve ark., 1994) ve izole perfüze kobay kalbi (Joseph ve ark., 1995; Al Makdessi ve ark., 1996 ve 1999) üzerinde yapılan çalışmalardan önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Alıç yaprak ve çiçeklerinden elde edilen ekstrenin antiaritmik etkileri de sıçanlarda iskemi modelinde test edilmiştir (7 dakika sol koroner arter iskemisi, daha sonra 15 dakika reperfüzyon). Kontrol grubundaki hayvanların %88'inde reperfüzyon sebepli ventriküler fibrilasyon gerçekleşirken, bu durum 0.5 ya da 5 mg/kg alıç ekstresi verilen hayvanların %20'den azında görülmüştür. Fibrilasyon süresinde ve taşikardi oluşumunda da anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Aynı model, 6 gün boyunca oral yoldan uygulanan 100 mg/kg dozdaki ekstrenin letalite, fibrilasyonlar, taşikardi ve CPK (kreatinin fosfokinaz) artışı üzerindeki etkisini incelemek için kullanılmıştır. Kontrol grubunda reperfüzyonu, kan basıncındaki ani düşüş izlemiş, 16 hayvandan sadece 8 tanesi sağ kalmış ve tüm sağ kalan hayvanlarda ventriküler fibrilasyon gelişmiştir. Alıç ekstresi verilen hayvanlarda hipotansiyon krizi hiç gelişmemiş, tamamı hiçbir ventriküler fibrilasyon gözlenmeksizin sağ kalmıştır. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Kurcok, 1992; Krzeminski ve Chatterjee, 1993).

İzole sıçan kalbi modeli, 3 ay süre ile alıç ekstresiyle (standart yeme, %2 oranında eklenmiştir) yapılan ön tedavinin, koroner iskemi ve müteakip reperfüzyon sırasında laktat dehidrojenaz (LDH) salımı üzerindeki etkilerini araştırmak için kullanılmıştır. Reperfüzyon evresinde LDH düzeylerindeki artış kontrol grubuna kıyasla alıç ekstresi grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Araştırmacılar bu sonucu membran yapılarının stabilizasyonu ile oluşan bir kardiyoprotektif etki şeklinde yorumlamışlardır (Makdessi ve ark.,1996). Chatterjee ve arkadaşları (1997), alıç ekstresinin kardiyoprotektif etkisinden oral olarak alındığında aktif olan oligomerik prosiyanidinlerin sorumlu olabileceğini belirtmiştir.

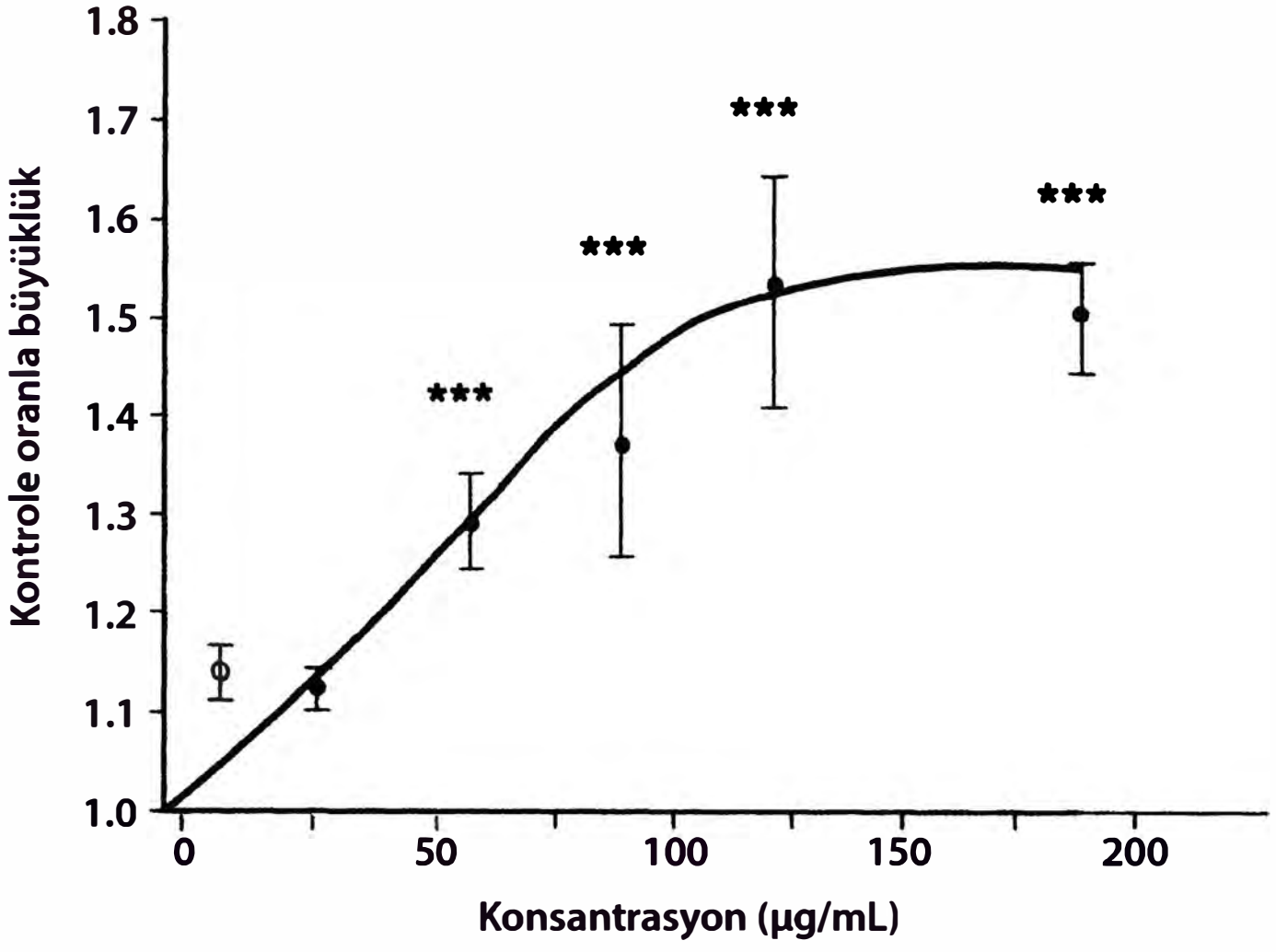
In situ olarak sıçan kalbinde ve Langendorff preparatlarında yapılan çalışmalar, alıç ekstresinin iskemi ve reperfüzyon kaynaklı aritmi üzerindeki önleyici etkisini doğrulamak için yeterli olmamıştır. 17 sıçan 8 hafta boyunca günlük 0.5 g/kg alıç ekstresi ile beslenmiştir. Sol ön inen koroner arter 20 dakika süresince ligate edilmiş ve ardından reperfüze edil-

miştir. Herhangi bir uygulama gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ile kıyaslandığında alıç ekstresi ne aritmilerin başlangıcına kadar ki latent dönemi ne de aritmilerin yoğunluğunu etkilemiştir (Rothfuss ve ark., 2001).

Bir çalışmada, alıç ekstresine maruz bırakıldıktan sonraki birkaç dakika içinde izole sıçan miyokardiyal hücrelerin kasılma şiddeti ve kasılma sürelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu etki, 30 g/mL konsantrasyonda uygulanan ekstre ile başlamış ve konsantrasyon 120 g/mL'ye ulaşana kadar sürekli artmıştır (Şek. 3.2). Bu etkinin insanda gözlenebilmesi için, aktif bileşiklerin yaklaşık 15-20 litrelik bir ekstraselüler hacme dağılacağı varsayımı ile yapılan hesaplamalar sonucunda günlük gereken dozun 600-900 mg olması gerektiği bulunmuştur (Popping ve ark., 1995). 90-180 mg/mL konsantrasyonda ekstre, mutlak refrakter periyodu 144 dakikadan 420 dakikaya anlamlı bir şekilde uzatmıştır (Şek. 3.3).

Hücrelerin önceden izoproterenol ile uyarılması durumunda bile gerçekleşen bu etki refrakter periyodu kısaltan kardiyaktif glikozitlerin etkilerinin tam tersidir. Bu fark özellikle pozitif inotropik etkili ilaçların genellikle aritmojenik; anti-aritmik ilaçların ise negatif inotropik olduğu düşünüldüğünde dikkat çekicidir. Alıç ekstresi pozitif inotropik olması ama kalp ritmini stabilize etmesi açısından çok önemlidir (Pöpping ve ark., 1995).

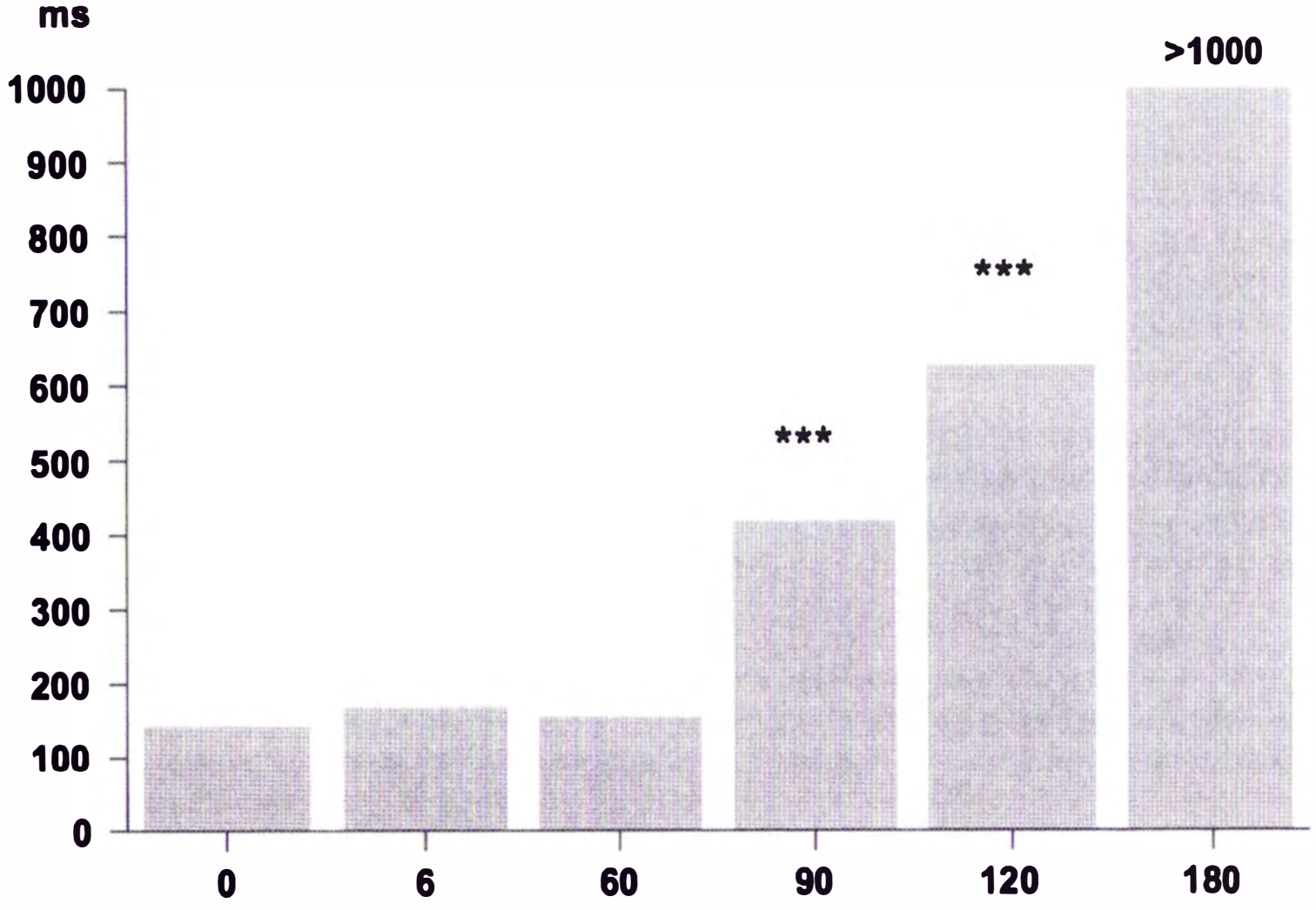
Alıcın koroner kan akışını arttırabilme kabiliyeti, izole insan koroner arterlerinde test edilmiştir. Normal damar segmentlerinde ve nakil kalplerden alınan ateroskleroz içeren segmentlerde kan basıncı ve membran potansiyelleri ölçülmüştür. Her iki parametre de, aktif içeriğin konsantrasyonu ile doğru orantılı şekilde değişmiştir.



Şekil 3.2. ▲ Alıç ekstresinin izole kalp hücrelerinin kasılma büyüklüğü üzerindeki konsantrasyona bağlı etkisi. Hata çubukları ortalamadan standart sapmayı göstermektedir (***= $p < 0.001$; bağımsız rastgele örnekler için t testi) (Pöpping ve ark., 1995).

Vasküler gevşeme yanıtı, normal arterlerde dinlenme tonusunun %14'ü, aterosklerotik lezyonu olan arterlerde ise %8'i olarak tespit edilmiştir (Siegel ve ark., 1994; Siegel ve Casper, 1995; Siegel ve ark., 1996). Sabit bir basınçta perfüze edilmiş izole Langendorff sıçan kalpleri üzerinde yapılan deneylerde, alıç ekstresi WS 1442 (1 ila 10 µg/mL) koroner kan akışında %100'e kadar doz bağımlı bir artışa neden olmuştur. Akış artışı yaklaşık 2 dakikada maksimuma ulaşmış, akış hızı 60 dakika boyunca yüksek bir düzeyde kalmıştır. Çalışmalar, NO (nitrik oksit) yıkımının engellenmesi ve endotel NO salınımının uyarılması nedeniyle koroner damarların endotelyuma bağlı gevşemesinde, ekstrelerin etkili olduğuna işaret etmektedir (Koch 2000).

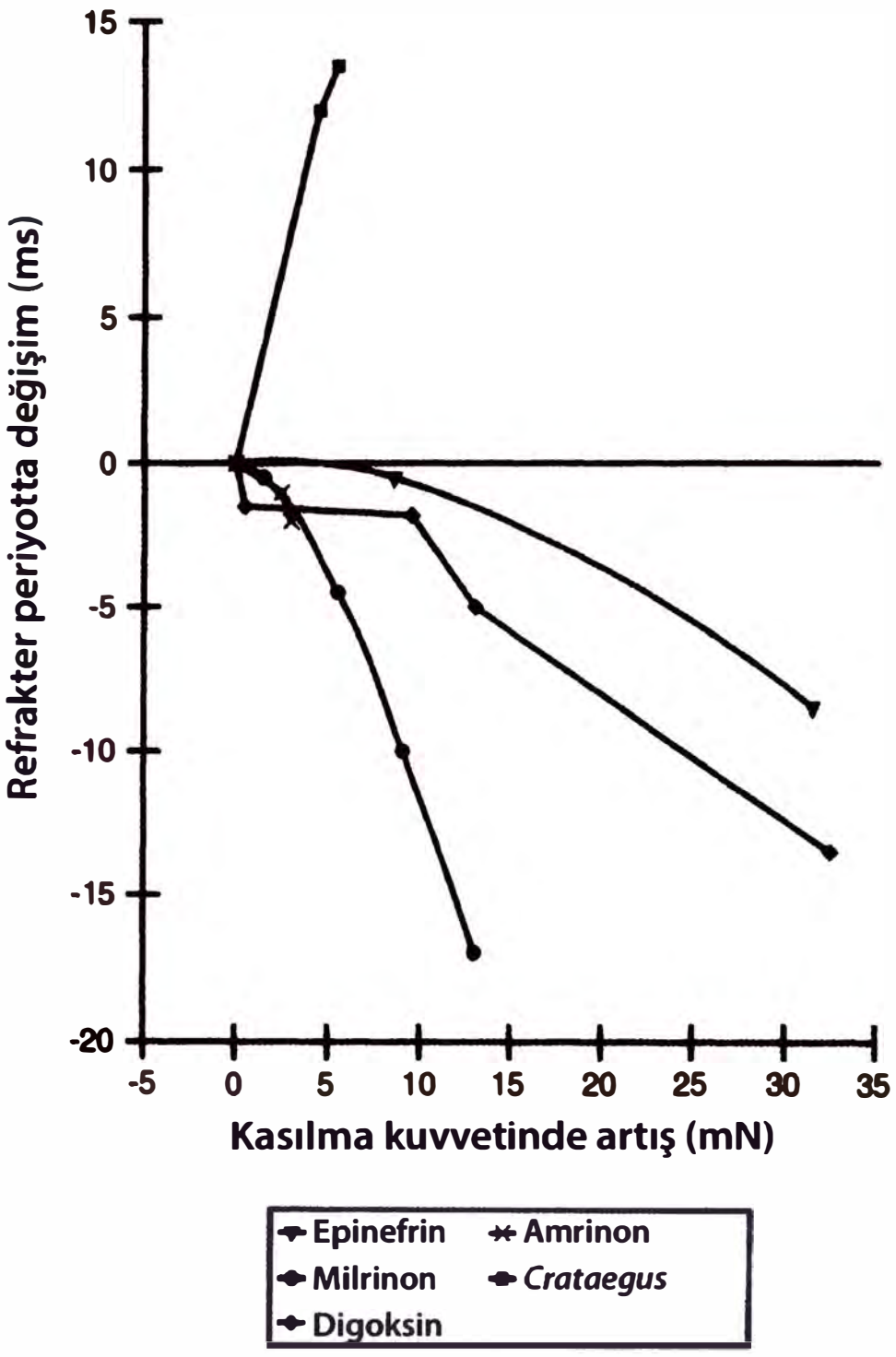
Farklı inotropik etkili bileşiklerin-epinefrin (EPI), amrinon (AM), milrinon (MIL), digoksin (DIG) ve alıç yaprağı ve çiçeği ekstresi (CRA)– seçili fonksiyonel parametreler üzerindeki etkilerini incelemek için, izole perfüze kobay kalbi (Langendorff preparatları) üzerinde karşılaştırmalı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Kasılma kuvveti, spontan kalp atım hızı, AV iletim zamanı, koroner akış ve mutlak refrakter periyodun eşzamanlı olarak kaydedilmesi sayesinde test edilen her bir test örneği için kardiyoaktif bir profil elde edilebilmiştir. CRA haricindeki tüm test örnekleri (bilinen inotropik etkilerinin yanı sıra) mutlak refrakter periyotta, konsantrasyona bağlı olarak kısalmaya neden olmuştur (maksimum kısalma: 1 x 10^{-5} mol/L EPI ile %38, 7x10^{-7} mol/L DIG ile %26, 1-10^{-4} mol/L MIL ile %13 ve 5x10^{-4} mol/L AM ile %1.6). Pozitif inotropizm açısından ele alındığında, refrakter periyotta en fazla kısalma MIL (1.32 ms/mN) ile elde edilmiştir. Bunların aksine, CRA mutlak refrakter periyodu belirgin bir şekilde uzatmıştır (maksimum %10, yani 2.54 ms/mN).



Şekil 3.3. ▲ Alıç ekstresinin (LI132) mutlak refrakter periyot üzerinde konsantrasyona bağlı etkisi (***= $p < 0.001$; bağımsız rastgele örnekler için t testi) (Pöpping ve ark.,1995).

Bu nedenle de CRA inotropik etkisini, refrakter periyotta uzama ile ilişkili olması noktasında referans ilaçlardan belirgin bir şekilde farklı göstermektedir ve bu da daha düşük bir aritmojenik potansiyele sahip olabileceği anlamına gelmektedir (Şek.3-4; Joseph ve ark., 1995; Müller ve ark.,1996). Moleküler etki düzeyinde bakıldığında ise tavşan papiller kalp kasında ve insan koroner arterlerinde gerçekleştirilen ölçümlere göre alıç ekstresi, potasyum kanal aktivatörü olarak sınıflandırılmıştır (Siegel ve ark., 1996).

Alıç ekstresi WS1442'nin inotropik etkisi, NYHA (New York Kalp Derneği) Evre IV kalp yetmezliği olan 8 hastadan ve herhangi bir sorunu olmayan 8 kontrolden cerrahi olarak alınan miyokardiyal dokuda *ex vivo* yöntemle test edilmiştir. Ekstre, radyoaktif işaretli strofantini reseptörlerinden ayırmış; ancak adenilat siklaz aktivitesi üzerinde etki göstermemiştir. İzole sol ventrikül papiller kasta WS 1442, kasılma kuvvetini anlamlı şekilde arttırmış ve frekans bağımlı güç üretimini iyileştirmiştir. Araştırmacılar alıç ekstresinin farmakolojik mekanizmasının, kardiyaktif glikozitlerin pozitif inotropik etkisine benzer olduğunu ama daha uygun bir kuvvet-frekans ilişkisine sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Schwinger ve ark., 2000).



Şekil 3.4. ◀ Ventriküler miyokardiyumun etkin refrakter periyodundaki değişim ile ventriküler kasılma kuvvetindeki artış arasındaki korelasyon. Bu grafikte değişim değerleri ilk değere oran olarak verilmiştir (Joseph ve ark., 1995).

3.1.1.6 Toksikoloji

Fareler ve sıçanlarda, WS 1442 olarak adlandırılan sulu-etanollü ekstre (%45 etanol ağırlık/ağırlık, bitki:ekstre oranı 4-7:1) kullanılarak akut toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 3000 mg/kg'lık oral dozda herhangi bir ölüm gerçekleşmemiştir. İntraperitonal uygulamada LD_{50} değeri farelerde 1170 mg/kg iken sıçanlarda 750 mg/kg olarak belirlenmiştir. İlgili toksik semptomlar sedasyon, solunum darlığı ve tremor şeklinde rapor edilmiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde 26 hafta boyunca aynı ekstrenin vücut ağırlığı için kilogram başına 30, 90 ve 300 mg oral dozlarda uygulanması sonucunda sıçanlar ve köpeklerde herhangi bir toksik etki görülmemiştir. Ames testi, kromozomal aberasyon testi, fare lenfoma testi ve mikro-çekirdek testi ekstreden kaynaklanan herhangi bir genotoksik ya da mutajenik etki olmadığını ortaya koymuştur. Sıçanlar ve tavşanlarda 1.6 g/kg'a kadar ki oral dozlar herhangi bir teratojenik etkiye neden olmamıştır. Ayrıca, bu ekstre sıçanlarda, prenatal ve postnatal gelişimi etkilememiş ya da uygulama yapılan erkek ya da dişi sıçanların veya onların F1 yavrularının fertilitesini değiştirmemiştir (Schlegelmilch ve Heywood, 1994; ESCOP 1999).

3.1.1.7 Klinik Etkinlik

1981 ile 2001 yılları arasında, alıç bitkisinin terapötik etkisi üzerine toplam 926 hasta üzerinde yapılan 17 klinik çalışmanın sonucu yayımlanmıştır (Tablo 3.1; literatür incelemeleri için Bkz. Tauchert, Siegel ve Schulz, 1994; Loew, 1994; Tauchert ve Loew, 1995, Blumenthal ve ark., 2003; Upton, 1999). Bu çalışmalardan 11 tanesinde 779 hasta üzerinde alıç yaprak ve çiçeklerinin alkollü ekstreleri test edilmiştir (Eichstädt ve ark.,1989; Weikl u. Noh, 1992; Leuchtgens,1993; Bödigheimer u. Chase,1994; Schmidt ve ark., 1994; Tauchert ve ark.,1994; Förster ve ark.,1994; Weikl ve ark.,1996; Eichstädt ve ark., 2001; Zapfe, 2001; Tauchert, 2002). Çalışmalara katılan hastaların çoğuna NYHA evre II kalp yetmezliği tanısı konulmuştur. Etkinliği değerlendirmek için en iyi sonuç ölçütleri olarak; standart bisiklet ergometrisi ile ölçülen egzersiz toleransı, spiroergometri ile ölçülen anaerobik eşik, radyonüklit ventrikülografi ya da manyetik rezonans ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (Eichstädt ve ark., 1989, 2001; Weikl ve Noh, 1992) ve basit skorlama sistemi ya da von Zerssen Semptom Listesi ile derecelendirilen subjektif şikâyetler kullanılmıştır. Klinik tablo, elektrokardiyogram ve göğüs filmleri terapötik yanıtın değerlendirilmesi için daha az kullanışlı olan göstergelerdir. Ergometrik performans parametrelerine bakıldığında etkinlik eşiği için minimum günlük 160 mg ekstre dozuna ihtiyaç olduğu görülmektedir. 900 mg/gün ekstre dozunun optimum etkinlik sağlayıp sağlayamayacağı halen yanıtlanamamış bir sorudur.

Neredeyse tüm çalışmalarda, günde 300 mg dozun altındaki dozlarda bile klinik semptomlarda anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir. Ancak, şikâyetlerin subjektif doğası dikkate alındığında önemli plasebo etkilerinin, değerlendirmeleri etkilemiş olacağını düşünmek mantıklıdır. Örneğin Şek. 3.5'te çift kör bir çalışmada 8 hafta boyunca 3x200 mg alıç ekstresi ya da plasebo verilen 78 hastanın semptom ve şikâyet sıklığı görülmektedir. Dikkat çekici plasebo etkilerine karşın alıç ekstresi verilen ve şikâyetleri ortadan kalkan hastaların sayısı daha yüksektir. Yarı-kantitatif ölçekte gözlenen alıç verilen grupta skor 0.90'dan 0.28'e düşerken plasebo grubunda ise 0.92'den 0.69'a düşmüştür. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Schmidt ve ark., 1994).

Bisiklet ergometresi (Leuchtgens, 1993; Schmidt ve ark., 1994; Tauchert ve ark., 1994; Weikl ve ark., 1996; Tauchert, 2002) ya da spiroergometre (Forster ve ark., 1994) kullanı-

larak gerçekleştirilen 6 çift kör çalışmada kardiyak performansta yaşanan objektif iyileşme açık şekilde gözlenmektedir. Bu çalışmalardan beş tanesi alıç ekstresini plaseboya karşı test ederken, 132 hasta üzerinde gerçekleştirilen diğer çalışmada alıcın etkinliği kaptopril ile karşılaştırmıştır.

Tablo 3.1.

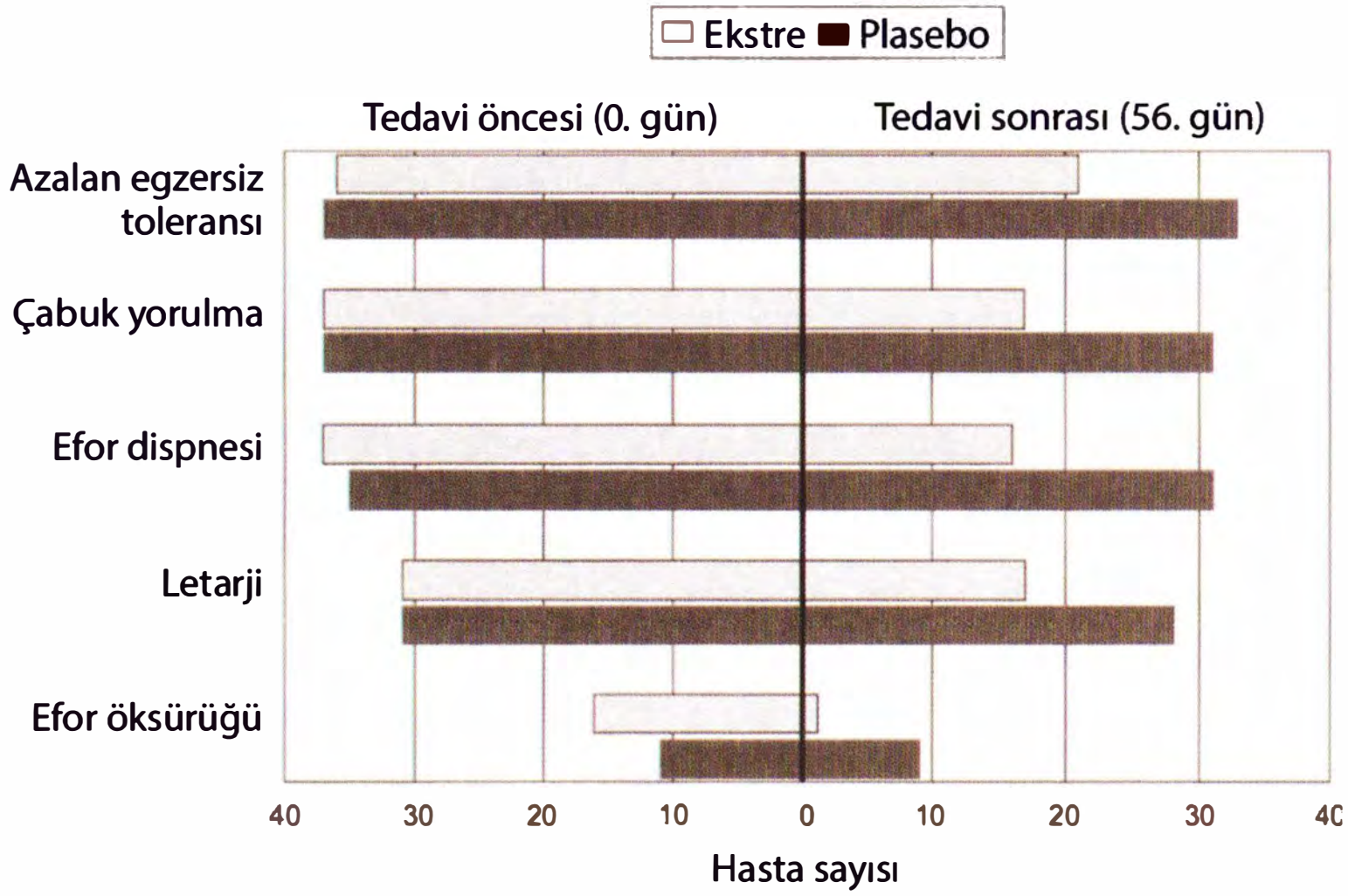
1981 ile 2002 yılları arasında yayımlanan, 21-112 günlük sürelerde 160 ila 900 mg/gün dozlarda sulu-alkollü alıç ekstresi kullanılan kontrollü klinik çalışmalar.

Yıl	Vaka sayısı	Vaka	Doz (mg/gün)	Gün	Kilit parametreler
1981	Iwamoto	80	180	42	B,DFP
1982	Kümmell	19	180	42	SZI
1983	Hanak	60	180	21	AT
1986	Pozenel	22	180	28	DFP
1986	O'Connolly	36	180	42	DFP
1987	O'Connolly	31	180	42	DFP
1989	Eichstädt	20	480	28	EF, AT
1992	Weikl u.Noh	7	240	28	EF
1993	Leuchtgens	30	160	56	B, DFP
1994	Bödigheimer	85	300	28	AT
1994	Schmidt	78	600	56	AT, B
1994	Tauchert	132	900	56	AT
1994	Förster	72	900	56	AS
1996	Weikl	136	160	56	DFP, B
2001	Eichstädt	40	480	28	EF
2001	Zapfe	40	240	84	AT, DFP
2002	Tauchert	209	900-1800	112	AT, B

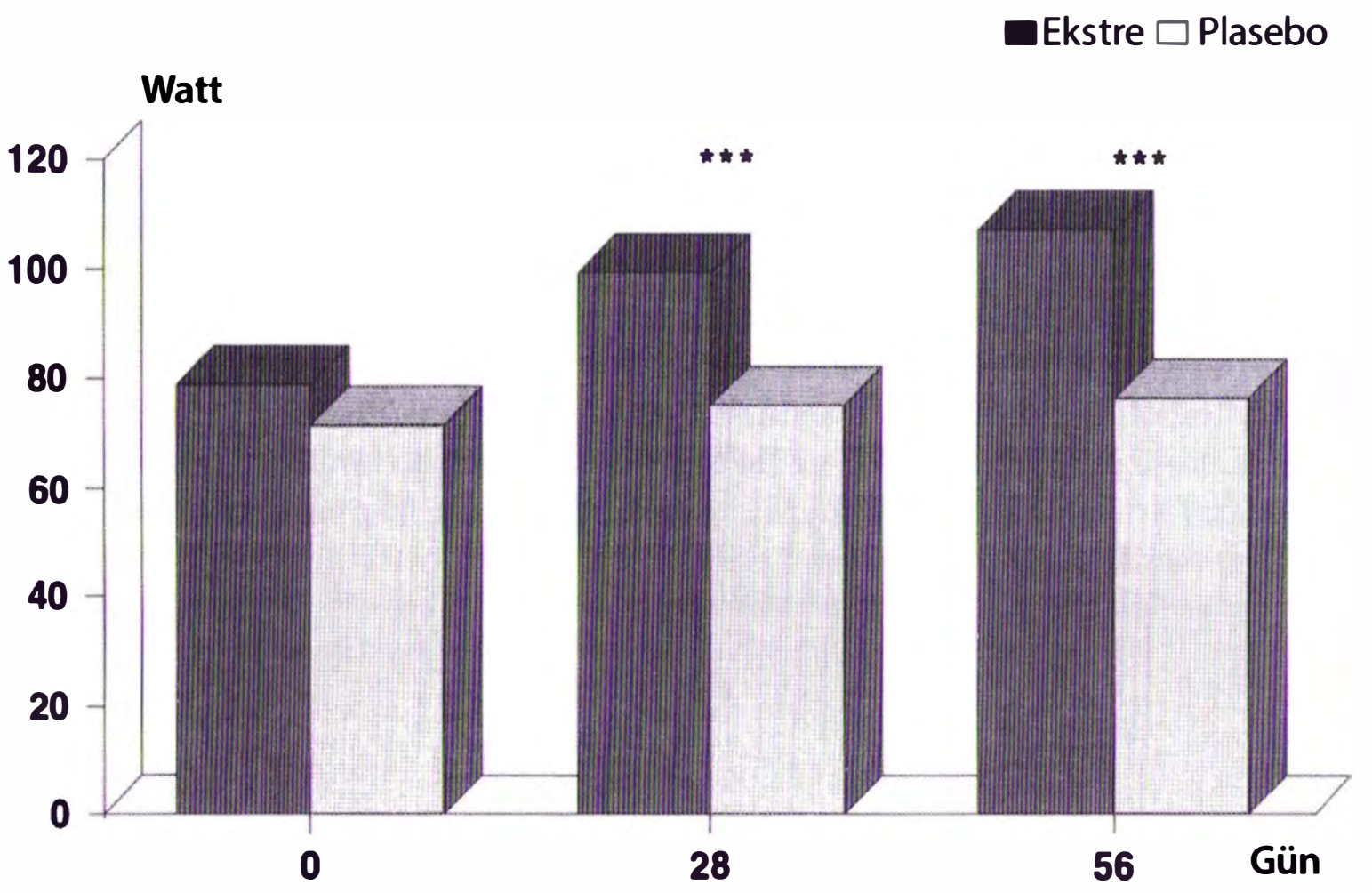
NOT: Bu 17 çalışmadan 16 tanesinde, bisiklet ergometresinde egzersiz toleransı, basınç oranı ürünü, invazif olmayan ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve spiroergometre ile ölçülen anaerobik eşik gibi objektif kriterler kullanmıştır (Tauchert ve ark., 1994, ve Loew, 1997). **B** = Subjektif şikâyetler/duygu durumu; **DFP** = Basınç-frekans ürünü; **SZI** = Sistolik aralık, **AT** = Bisiklet ergometresi egzersiz toleransı; **EF** = Ejeksiyon fraksiyonu; **AS** = Spiroergometre ile ölçülen anaerobik eşik.

Alıç ekstresi ile yapılan 56 günlük tedavinin, ortalama egzersiz toleransı üzerindeki etkileri şekil 3.6'da plasebo ile karşılaştırılmıştır. Plasebo kontrollü çalışmada ortalama ergometrik egzersiz toleransı alıç ekstresi ile 79'dan 107 Watt'a çıkmışken, plasebo grubunda 71'den 76 Watt'a yükselmiştir. Bu da alıç ekstresinin plasebodan anlamlı şekilde üstün olduğunu ortaya koymaktadır. İyileşme, özellikle de 100-125 Watt aralığındaki ortalama efor düzeylerinde dikkat çekici düzeydedir (Schmidt ve ark., 1994). Alıç ile kaptoprilin karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta da eşdeğer ortalama tolerans artışı gözlenmiştir (alıç ekstresinde 83'den 97 Watt'a ve kaptopril grubunda ise 83'ten 99 Watt'a). Yani, alıç preparatı ACE inhibitörü kaptoprile kıyasla daha iyi bir tolerans sağlamakta ve eşit terapötik etki yaratmaktadır (Tauchert ve ark., 1994).

Spiroergometrik çalışmalarda, alıç ekstresinin plaseboya üstünlükleri de belirlenmiştir. Bu üstünlüklerden birisi alıç ekstresinin anaerobik eşiğin başlangıç zamanı üzerindeki olumlu etkisidir. Alıç tedavisi istirahat durumundaki kalp atış hızı ve kan basıncını değiştirmez, ama maksimum egzersiz durumundaki kan basıncı ve kalp atış hızı plasebo ile kıyaslandığında daha az artar ki bu da basınç oranı ürünlerinde anlamlı farklılıklar oluşturur (Förster ve ark., 1994).



Şekil 3.5. ▲ 600 mg/gün alıç ekstresi ile tedavi öncesi ve sonrası anahtar semptomların sıklığı. 56 gün içinde ilaç kullanan hastalar plasebo kullanımına kıyasla anlamlı derecede daha fazla semptom gerilemesi yaşamışlardır (Schmidt ve ark., 1994).

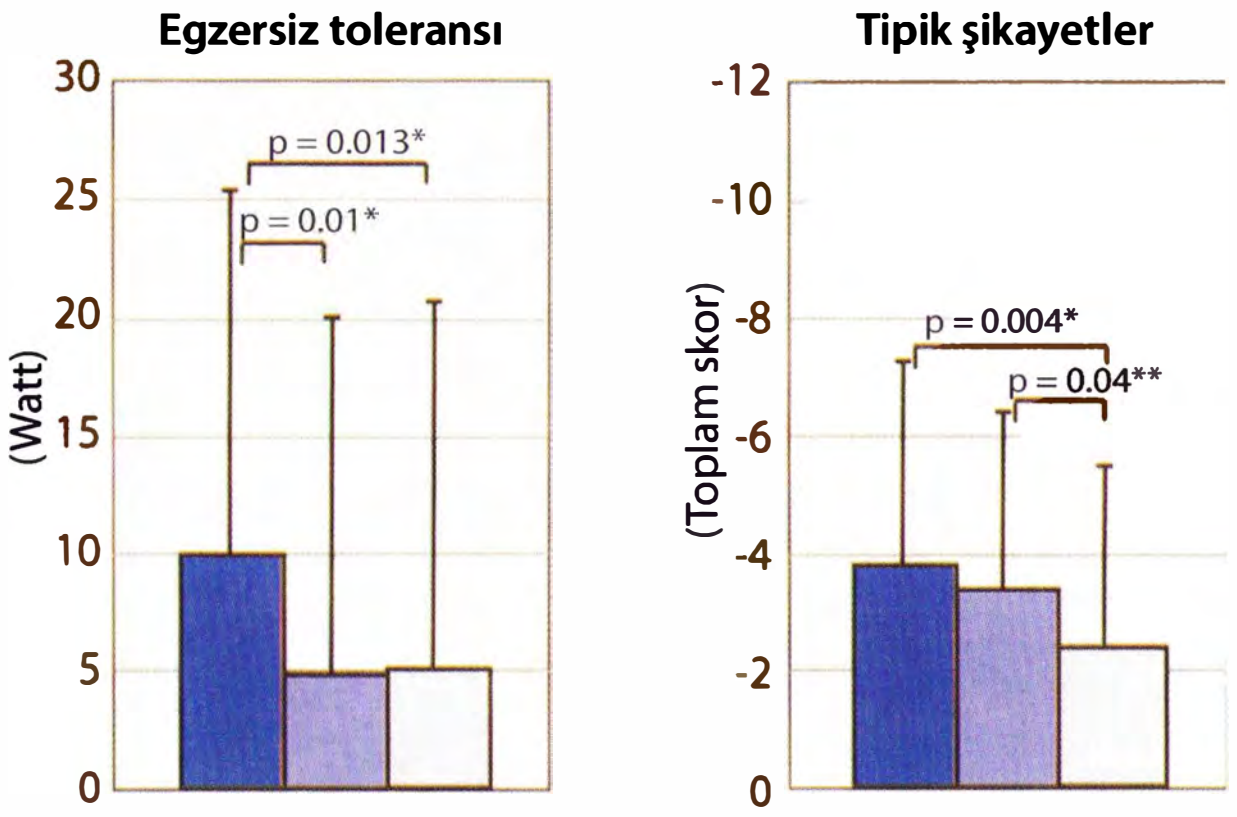


Şekil 3.6. ▲ 600 mg/gün alıç ekstresi ile 56 günlük tedavi sırasında bisiklet ergometresi egzersiz toleransı ortalaması. Alıç grubunda plaseboya kıyasla egzersiz toleransında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (*** = $p < 0.001$) (Schmidt ve ark., 1 994).

Alıç ekstresi ile tedavi edilen toplam 367 hasta üzerinde gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışma sonucunda 2 hastada bulantı ve 2 hastada baş ağrısı ve birer hastada da çarpıntı, yumuşak dışkı ve migren tipi baş ağrısı vakası bildirilmiştir. Tüm vakalarda çalışmaları gerçekleştiren hekimler, şikâyetlerin test ilacı ile ilişkisini sorgulamıştır. Hasta ve hekimler tutarlı bir şekilde ilaç toleransının "iyi" ya da "mükemmel" olduğunu ifade etmişlerdir.

16 hafta süren çok merkezli çift kör bir çalışmada NYHA evre III kalp yetmezliği tanısı almış 209 hasta, 25 mg ve 50 mg triamteren ile diüretik tedavinin yanı sıra rastgele bir şekilde plasebo (n=70), alıç ekstresi WS 1442 (900 mg/gün, n=69) ve alıç ekstresi (1800 mg/gün, n=70) gruplarına ayrılmıştır. Bisiklet ergometresindeki egzersiz toleransı, plaseboya kıyasla anlamlı şekilde sadece 1800 mg/gün alıç ekstresi alan grupta yükselmiştir. Alıç ekstresi uygulanan her iki grupta da hem genel hem de hastalığa özgü şikâyetlerde (Zerssen Semptom Listesi), plaseboya kıyasla anlamlı gelişme görülmüştür (Şek. 3.7). 1800 mg/gün alıç ekstresi alan grup, en düşük olumsuz yan etki insidansına sahip bulunurken; yan etki genellikle baş dönmesi (plasebo grubunda %10 iken bu grupta %1.4) olarak rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu durumu kardiyak performanstaki artışla ilişkilendirmişlerdir (Tauchert, 2002).

Hali hazırda devam eden randomize ve plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada alıç ekstresi WS 1442 kullanılmaktadır (devam etmekte olan SPICE çalışması). Bu çalışmada hastalara 2 yıl boyunca 900 mg/gün dozda ekstre kullandırılacaktır. Kardiyak morbidite ve mortalite gelişimi (birincil sonuç ölçütleri) ve egzersiz toleransı, ekokardiyografi ve yaşam kalitesi (ikincil sonuç ölçütleri) açısından hastaların durumları değerlendirilecektir.



Şekil 3.6. ▲ 16 haftalık bir süre boyunca ileri evre kalp yetmezliği (NYHA evre III) tanısı almış 209 hasta üzerinde çok merkezli çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalar diüretik tedavinin alıç ekstresi (900 ya da 1800 mg/gün) ya da plasebo ile desteklendiği iki gruba rastgele bir şekilde ayrılmıştır. 1800 mg/gün alıç ekstresi kullanan hastalarda egzersiz toleransı plaseboya kıyasla anlamlı şekilde yükselmiştir. Subjektif gelişmeye ilişkin olarak her iki alıç ekstresi dozu da plasebodan istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün bulunmuştur (aktaran Tauchert, 2002).

Avrupa çapında 140 merkezde NYHA evre II ve III kalp yetmezliği olan 2400 hastayı kapsayan ve 1998 yılında başlatılan çalışmanın 2004 yılında tamamlanması planlanmaktadır (Holubarsch ve ark., 2000).

Alıç ekstresi kullanan 506 hasta ile bugüne kadar gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalarda yan etki olarak 5 sırt ağrısı, 4 baş dönmesi, 4 bronşit ve 4 soğuk algınlığı vakası bildirilmiştir. Her deneyde iki hastadan bulantı, gasteroenterit, baş ağrısı ya da anjin, bir hastadan ise çarpıntı, yumuşak dışkı, gaz, artrit ya da migren şikayetleri alınmıştır. Tüm vakalarda hekimler bu olumsuz yan etkilerin test ilacı ile ilişkili olmadığını ya da şüpheli bir ilişkisi olduğunu düşünmüştür. Benzer olayların plasebo grubu hastalarındaki insidansı da ya aynı ya da daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Gözlemsel bir çalışmanın bir parçası olarak 940 serbest hekim NYHA evre I veya II kalp yetmezliği olan 3664 hasta üzerinde alıç ürününün etkinliğini ve toleransını test etmiştir. Ürün günde üç kez 300 mg dozda verilmiştir. Hastaların 48 tanesi (%1.3) 72 advers reaksiyon bildirmiş olup en yaygın olanlar gastrointestinal şikâyetler (24 vaka), çarpıntı (10), vertigo (7), baş ağrısı (7) ve kızarıklıktır (3). Hekimler gastrointestinal vakaların 7 tanesinde, çarpıntı vakalarının 3 tanesinde, baş ağrısı veya vertigo vakalarının 2 tanesinde ve dolaşım problemi, uykusuzluk ve kaygı şikayeti olan vakalarda ilaç kullanımı ile ilgili bağlantıyı teyit etmişlerdir. İstatistiksel alt grup analizlerinde bradikardiyak ya da hipotansif dolaşım problemlerine yatkın hastaların da alıç kullanımı ile bağlantısı dikkat çekici olarak tespit edilmiştir. Bu analiz, alıç ekstresi ile tedavi sırasında kan basıncındaki düşüşün başlangıçta hipertansiyon hastalarında meydana geldiğini, ancak tedavinin başlangıcında normotansif veya hipotansif olan hastalarda oluşmadığını göstermiştir. Ayrıca kalp hızındaki azalmanın başlangıçta normal veya bradikardik değerleri olan hastalarda değil, sadece taşikardi hastalarında meydana geldiği gözlenmiştir (Schmidt ve ark., 1998).

221 hekimle yapılan bir çalışmada, NYHA evre II kalp yetmezliği olan 1011 hasta 24 hafta günlük doz olarak 900 mg WS 1442 ekstresi kullanmış, ekstrenin etkileri hem kullanım sırasında hem de sonrasında değerlendirilmiştir. Tedavi süresi boyunca hekimler yorgunluk, egzersiz toleransı, çarpıntı ve efor dispnesinde gelişmeler tespit etmiştir. Hastaların %83'ünde var olan ayak bileği ödemi 24 haftanın sonunda iyileşmiştir. Hastaların neredeyse yarısında tedavinin başında görülmüş olan noktürinin iyileştiği rapor edilmiştir. Kalp atış hızı ortalama 3.4 bpm azalmıştır. İstirahat halindeki sistolik kan basıncı ortalama 5.9 mm Hg ve diastolik kan basıncı 2.2 mm Hg düşmüştür. Maksimum egzersiz toleransı başlangıçtaki 88.75 W (7.1 dakikalık egzersiz için) değerinden 102.5 W (8.2 dakikalık egzersiz için) değerine yükselmiştir. M-mod ekokardiyografisi ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu ortalama %47.9'dan %51.1'e yükselmiştir. Toplam 14 advers reaksiyon rapor edilmiştir. Bu vakalardan ikisinde (taşikardi ve kusmanın eşlik ettiği sağ taraflı yüz ağrısı, epigastrik dolgunluk) gözlenen yan etkilerin hekim tarafından alıç tedavisi ile ilişkili olabileceğini ama bunun da çok muhtemel olmadığından şüphelenilmiştir. Hekimlerin çoğu alıç ekstresine toleransı, mükemmel (%71.2) ya da iyi (%27.5) olarak değerlendirmiştir (Tauchert ve ark., 1999).

3.1.1.8 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Komisyon E'nin 1994'te güncellenen alıç yaprağı ve çiçeği monografında bu ekstrenin "NYHA'daki fonksiyonel evre II'de tarif edilen kalp debisindeki (cardiac output) azalma durumlarında" endike olduğu ifade edilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998).

Önerilen doz belirlenen miktarda flavanoit (4-20 mg) ya da oligomerik prosiyanidin (30-160 mg) içeren 160-900 mg/gün ham sulu etanollü ekstredir. Bununla birlikte, objektif kriterleri kullanan tedavi çalışmalarının sonuçlarına dayanarak (Tablo 3.1) önerilen doz, monografta belirtilen nispeten geniş aralığın üst ucuna doğru, yani günde 600-900 mg (başlangıçta 1800 mg/gün ekstre; bkz. Şekil 3.7) ekstre dozudur. Alıç preparatları oral olarak alınmalı ve en az 6 hafta devam edilmelidir. Bilinen risk, kontrendikasyon ya da ilaç-bitki etkileşimi bulunmamaktadır.

3.1.1.9 Terapötik Önem

Alıç preparatlarının diğer kardiyoaktif ilaçlarla karşılaştırıldığında terapötik önemi, etkinlik ve tolerans ilişkisine ve hastanın hastalığının ciddiyetine dayanmaktadır. Kalp yetmezliği, kalbin periferal dokulara yeterli miktarda oksijen ve besin iletememesi olarak tanımlanmaktadır. Kalp yetmezliğinin farmakolojik tedavisinde yaygın olarak ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, diüretikler ve pozitif inotropik ilaçlar (özellikle de kardiyaktif glikozitler) kullanılır. Yüksükotunun (*Digitalis* sp.) etkinliği 37 ay boyunca devam etmiş olan, 3397 hastaya digoksin ve 3402 hastaya plasebo uygulanan çift kör bir çalışmada test edilmiştir (The Digitalis Investigation Group, 1997). Plasebo grubunda toplam 1263 ölüm, digoksin grubunda ise 1274 ölüm gerçekleşmiştir. Digoksin hastalarında kalp yetmezliğinin ilerlemesi nedeniyle daha az ölüm olurken (hastaneye kabuller digoksin grubunda %19 daha düşüktü), ölümcül aritmiler insidansında artış görülmüştür. Bu da hafif kalp yetmezliğinde (NYHA II) kardiyoaktif glikozitlerden kaçınmak, alıç ekstrelerini tercih etmek için iyi bir sebep oluşturmuştur. Alıç ekstresinin pozitif inotropik etkisi (kardiyoaktif glikozitlerden farklı olarak) refrakter periyodun kısalması yerine uzaması ile ilişkilidir. Kısalan refrakter periyot, aritmi yatkınlığı yaratırken alıç ekstresinin uzatıcı etkisi kardiyak ritmin stabilize edilmesine yardımcı olur. Alıç ekstresinin kullanıldığı kontrollü çalışmalarda advers reaksiyon insidansı yaklaşık %6, gözlemsel çalışmalarda ise sadece %1.3 olarak tespit edilmiştir (Schmidt ve ark.,1998). Tablo 3.2 bu tedavinin düşük riskini vurgulamaktadır. Bugüne kadar kardiyoaktif glikozitlerin kullanımında sınırlayıcı bir faktör olan, hayati tehlike içeren kardiyak aritmi bildirilmemiştir.

Terapötik risk	*Crataegus*	*Digitalis*
Terapötik aralık	**Çok geniş**	**Çok düşük**
Doz hataları	Tehlike yok	Yüksek risk
Aritmi potansiyeli	**Yok**	**Nispeten geniş**
Renal fonksiyon bozulması	Sorun değil	İntoksikasyon tehlikesi
Diüretikler, laksatifler	**Güvenle kullanılabilir**	**Potasyum izlemi gerekir**
Oksijen eksikliği toleransı	Artmış	Azalmış

Tablo 3.2 . Alıç ekstresi ve kardiyoaktif glikozitlerin terapötik risklerinin karşılaştırılması.

3.1.1.10 Tıbbi Bitkisel Ürün

2003 tarihli Red List "Bitkisel Kalp İlaçları" başlığı altında; sadece alıç içeren 57 ve bunun yanında 16 tane de alıcın başka bitkisel droglarla kombine edildiği ürüne ait kayıta rastlanmaktadır.

3.1.2 Dijitaloid İçeren Bitkiler

Dijitaloitler, digoksin benzeri etki gösteren ama *Digitalis* türlerinden elde edilmeyen kardiyoaktif glikozitlerdir. Dijitaloitler arasında en önemlileri; konvallatoksin, simarin, oleandrin, strofantin G ve K ve prosillaridin'dir. Dijitaloitlerin temel kaynakları keklikgözü otu, inci çiçeği, adasoğanı soğanı ve zakkum yaprağıdır. Yüksükotu bitkisinden elde edilen ekstreler birden fazla kardiyoaktif glikozit içerir. Sayısal olarak ana glikozitin yanı sıra 40 kadar yapısal olarak benzer glikozit de bulunabilmektedir (Tablo 3.3). Ekstraksiyonları sırasında kardiyoaktif glikozitlerin yanı sıra farklı diğer bileşikler de ekstre edilir, bu nedenle dijitaloit ekstreleri çok kompleks bir kompozisyona sahip olabilmektedir. Sonuç olarak, aktif formlarının düzeylerinin izlenmesi ve kontrolü; *Digitalis* glikozitleri ile tedaviye kıyasla zorlu bir görevdir. Bu durum kardiyoaktif glikozitlerin dar terapötik aralığı düşünülünce de ciddi bir dezavantajdır (Loew, 1997).

Dijitaloitler ve klasik kardiyoaktif glikozit olan digitoksin ve digoksin arasında farmakolojik etki mekanizmaları ve kardiyak etkinlik anlamında nitelik yönünden bir farklılık söz konusu değildir. Tüm bu bileşikler pozitif inotropik, negatif kronotropik, negatif dromotropik ve pozitif batmotropiktir. Dijitaloitler ve *Digitalis* glikozitleri farmakokinetikleri ve özellikle de emilim ve klerens hızları açısından farklılıklar gösterirler. Dijitaloit preparatlarının temel avantajı olarak sunulan daha kısa etki süresi, daha düşük emilim oranlarıdır. Sonuç olarak da izole edilmiş olan kardiyoaktif glikozitleri ile kıyaslandığında yüksükotu bitkisi ile yapılan tedaviler daha yüksek bir risk taşımaktadır. Bir diğer zorluk da dijitaloit ekstrelerinin geniş bir terapötik aralık için fitoterapötik gereklilikleri karşılamıyor olmasıdır (Bkz. Böl. 1.5.2). Bu nedenle bu ürünlerle ilgili kişisel deneyimi olmayan hekimler kullanım sırasında gerçekten çok dikkatli olmalıdırlar.

3.1.2.1 Keklikgözü Otu

Ham drog, bitki çiçeklenme dönemindeyken toplanan *Adonis vernalis*'in toprak üstü kısımlarının kurutulmasıyla elde edilir. Toz droğun çoğu Macaristan, Bulgaristan ve Rusya'dan ithal edilmektedir. Standardize keklikgözü otu tozu, kobay kalbinde aktivitesi %0.2 simarin içeriğine karşılık gelen toz haline getirilmiş ham droğu ifade etmektedir. Alman Farmakopesi (DAB 1996) toz droğun %0.25 oranında kardiyoaktif glikozit (yaklaşık 20 bileşenden oluşan kompleks bir karışım) içerdiğini ifade etmektedir. Bu glikozitler kimyasal yapı ve farmakokinetik özellikler olarak K-strofantine benzer. 1988 tarihli Komisyon E monografı, keklikgözü otunun "özellikle sinirsel semptomların eşlik ettiği hafif kalp yetmezliği" için endike olduğunu belirtmektedir. Kontrendikasyonlar, yan etkiler ve riskler kardiyaktif glikozitlerle aynıdır. Sadece keklikgözü otu içeren bitkisel bir ürün ticari olarak Almanya'da satılmamaktadır, ancak diğer dijitaloitler ile kombine edilmiş ürünler mevcuttur (örn., Corguttin® ve Miroton® gibi).

Tablo 3.3.
Dijitoksin ve digoksin ile karşılaştırmalı olarak dijitaloit glikozitlerinin farmakokinetik parametreleri (Loew'den sonra, 1997).

	(Dijitoksin)	(Digoksin)				
Değerlendirilen glikozit sayısı	**1**	**1**	Yaklaşık 27	**Yaklaşık 40**	**Yaklaşık 25**	**Yaklaşık 30**
Ana glikozit	Dijitoksin	Digoksin	Simarin	Konvallatoksin	Oleandrin	Prosillaridin A
Emilim (%)	**95-100**	**60-80**	**15-37**	**10**	**65-86**	**20-30**
Yarılanma ömrü $t_{1/2}$(saat)	Yaklaşık 200	Yaklaşık 40	13-23	–	–	23-49
Günlük aktivite kaybı (%) Kayıp (%)	**7-10**	**20-25**	**28-39**	**40-50**	**41**	**30-50**
Etki süresi (gün)	10-21	4-8	2,8	–	2,65	2-3
Proteine bağlanma (%)	**90-97**	**20**	**–**	**16**	**50**	**85**
Boşaltım	Renal, safra	Genellikle renal	Genellikle renal	Renal, safra	Renal, safra	Genellikle renal

3.1.2.2 İnci Çiçeği

Ham drog, çiçeklenme döneminde toplanan *Convallaria majalis*'in toprak üstü kısımlarının kurutulmasıyla elde edilir. Standardize toz drogta, %0.2-0.3 oranında kardiyoaktif glikozit bulunur (sayısı 30'un üzerindedir). Temel glikozitler konvallatoksin ve konvallatoksol'dür. Konvallotoksin'in emilim oranı yaklaşık %10, 24 saatlik klerens oranı ise yaklaşık %50'dir. İdame dozu intravenöz olarak 0.2-0.3 mg, oral olarak ise 2-3 mg'dır. 1987 Komisyon E monografında endikasyonlar "hafif efor yetmezliği, yaşa bağlı kardiyak şikâyetler ve kronik kor pulmonale" olarak bildirilmiştir. Kontrendikasyonlar, yan etkiler ve riskler kardiyoaktif glikozitlerle aynıdır. Almanya'da sadece inci çiçeği içeren tek bitkisel ürün, Convacard® ismi ile satılmaktadır. Ayrıca diğer dijitaloitleri ve aktif bileşenleri içeren pek çok kombinasyon ürün vardır.

3.1.2.3 Adasoğanı Tozu

Ham drog, çiçeklenme dönemi sonrasında adasoğanı *(Urginea maritima)* soğanının iç kısımlarından soğanın çapraz şekilde kesilip, uzunlamasına şeritleri çıkararak, sonrasında kurutup toz haline getirilmesiyle elde edilir. Kökenine bağlı olarak adasoğanı tozu % 0.15-2 oranında kardiyoaktif glikozit içerir. Ana glikozitler sillaren A ve prosillaridindir ki yaklaşık üçte ikisi total glikozit fraksiyonundan oluşurken kalan üçte birlik kısım ise en az 25 farklı bileşikten oluşmaktadır. DAB 1996'ya göre adasoğanı tozu, %0.2 prosillaridin'e karşılık gelen aktiviteye göre ayarlanır.

Gastrointestinal emilim oranları, sillaren için yaklaşık %15 iken prosillaridin için %20 %30 düzeyindedir. Prosillaridin'in yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. Standart adasoğanı tozu için günlük doz aralığı 0.1 ile 0.5 g arasıdır.

1985 Komisyon E monografında adasoğanı endikasyonları "hafif kalp yetmezliği (böbrek fonksiyonları bozuk hastalar için bile)" şeklinde belirtilmiştir. Kontrendikasyonlar, yan etkiler ve riskler kardiyoaktif glikozitlerle aynıdır. Almanya'da içeriğinde sadece adasoğanı içeren bitkisel ürünler; Digitalysat N Bürger® ve Scillamiron® isimleriyle satılmaktadır. Ayrıca diğer dijitaloitleri de içeren bazı kombinasyon ürünleri de bulunmaktadır.

3.1.2.4 Zakkum Yaprağı

Ham drog, kuru *Nerium oleander* (zakkum) yapraklarından elde edilir. Akdeniz bölgesinde doğal olarak yetişen zakkum bitkisi adını, yapraklarının zeytin ağacınınkilere benzerliğinden alır. Zakkum yapraklarının kardiyoaktif glikozit içeriğinde oleandrin ana bileşiktir. Oleandrin'in aglikonu mor çiçekli yüksük otunun gitoksini ile çok benzerdir. Oleandrin'in farmakokinetiğine ilişkin çok az ve yetersiz veri mevcuttur. Komisyon E 1988 monografında zakkum ekstresini bir terapötik ajan olarak önermemiştir, ancak 1993 tarihinde Komisyon ticari bir ürüne (Miroton®) ilişkin bilimsel çalışmalara dayanarak keklikgözü otu sıvı ekstresi, inci çiçeği toz ekstresi, adasoğanı toz ekstresi ve zakkum yaprağı toz ekstresinden oluşan bir kombinasyon için terapötik bir değer atfetmiştir. Endikasyon, "dolaşım problemleri ile birlikte hafif kalp yetmezliği" durumu olarak bildirilmiştir. Ayrıca NYHA evre III ya da IV kalp yetmezliği, *Digitalis* glikozitleriyle birlikte kullanım, *Digitalis* intoksikasyonu, hiperkalsemi, potasyum yetersizliği durumları, bradikardi ve ventriküler taşikardi durumlarında kontaendike olduğu bildirilmiştir.

3.1.2.5 Tıbbi Bitkisel Ürünler

1998 tarihli Rote Liste'de dört adet, dijitaloit içeren tek bitkili ürün listelenmiştir. Ayrıca Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç listesinde hiç dijitaloit kombinasyon ürünü bulunmaktadır (Tablo A3).

3.1.3 Diğer Kardiyoaktif Glikozit İçeren Droglar

Ammi visnaga meyvelerinden elde edilen ekstreler ve bunlardan izole edilen bileşikler "kellin ve visnagin", koroner damarlarda kan akışını arttırarak miyokard perfüzyonunu iyileştirir. Bu etkiler, koroner arter hastalığından kaynaklanan anjina pektorisin hafifletilmesinde *Visnaga* ekstresinin kullanımının temelini oluşturur. Yan etkilere (psödoalerjik reaksiyonlar, geri döndürülebilir kolestatik sarılık, artan hepatik transaminaz düzcyi vakaları) ilişkin bildirimler Komisyonun E' nin 1993'de daha önce 1986'da yapmış olduğu "*Ammi visnaga* (diş otu) ekstresinin "hafif anjina pektoris" tedavisi için uygun olduğu" ifadesini geri çekmeye zorlamıştır.

Bitkisel kökenli anti-aritmik ilaçlar arasında ajmalin (*Rauwolfia* türlerinin köklerinden elde edilen bir alkaloit), kinidin (*Cinchona* türlerinin kabuklarından elde edilen bir al-

kaloit) ve spartein (süpürge otundan elde edilen bir alkaloit) bulunur. Bu bileşiklere ilişkin tedavi riskleri sentetik anti-aritmik ilaçlarla benzerdir. Bu nedenle bitkisel ekstre preparatları kullanmak yerine saf, izole formdaki materyalleri kullanmak daha iyi olacaktır. Ajmalin, kinidin ve spartein izole edilmiş bileşikler olduklarından tıbbi amaçlı kullanımlarına dair bilgiler için Farmakoloji kitaplarından yararlanılabilir.

Çok yıllık bit bitki olan aslankuyruğu (*Leonurus cardiaca*) bitkisinden elde edilen ekstreler, sinirsel kalp rahatsızlıklarının tedavisi için önerilmektedir. 1986 tarihli Komisyon E monografı ortalama günlük doz olarak 4.5 g ham droğu önermektedir. Aslankuyruğu bitkisinin kesilen ve kurutulan topraküstü kısımları "kardiyovasküler çay" (Kneipp ve diğer üreticiler) şeklinde satılmaktadır ve ayrıca aslankuyruğu ekstresi birkaç kombinasyon üründe de yer almaktadır (örn., Crataezyma®, Oxacant®).

Lokal topikal uygulamalar için 3 ila12 içerik barındıran bitkisel kardiyotonik ve uçucu yağ karışımları mevcuttur. Lokal olarak irrite edici özellikleri olan içerikler barındıran ürünleri kullanmanın bir sebebi vardır. Cor-Selekt® merhemi ya da Kneipp Kalp® Merhemi gibi ürünler kalple ilişkilendirilen Dermatom'a sürülür (göğsün sol tarafında kaburga yayından aşağı doğru inen bölge ve sırtın sol tarafında kabaca boynun hemen altından kürek kemiğinin inferiyor kısmı arasında kalan bölge).

3.2 Hipotansiyon ve Hipertansiyon

Hipotansiyon ve hipertansiyon, fitoterapi için primer endikasyonlar olarak görülmezler. Ancak bazı bitkisel ilaçlar, düşük kan basıncıyla ilişkili ortostatik şikâyetlerin semptomatik tedavisinde kısa dönem kullanım için ve yüksek kan basıncı olan hastalarda da destek tedavisi olarak uzun dönem kullanım için uygundur.

3.2.1 Hipotansiyonda Fitoterapi

Hipotansiyon genel olarak 100 mm Hg sistolik ve 60 mm Hg diastolik değerlerin altındaki kan basıncını ifade eder. Düşük kan basıncının kendi başına herhangi bir patolojik önemi yoktur, hatta aterosklerotik kalp hastalığın engellenmesinde yararlıdır. Hipotansiyon sadece baş dönmesi, sersemleme, baş ağrısı ve yorgunluk gibi ortostatik semptomlar eşlik ettiğinde tedavi gerektirir. Fizik tedavi (örn. egzersiz, Kneipp terapi) ve diyet önlemleri (artan sıvı ve tuz alımı) tedavinin temel dayanaklarıdır ve ilaçlar sadece geçici olarak destekleyici amaçla kullanılır. Bir alkaloit olan ergotamin'in hidrojenerasyon ürünü olan dihidroergotamin'in, α-adrenerjik reseptörlerin uyarımı sayesinde kapasitans damarlarının tonusunu arttırdığına, sonucunda ise venöz dolaşımın arttığına ve kan basıncının yükseldiğine inanılmaktadır. Fakat, dihidroergotamin modifiye saf bir bitkisel bileşiktir ve bu nedenle de fitoterapötik olarak kabul edilmemektedir. Bu bileşiğe dair daha fazla bilgi için Farmakoloji kitaplarını inceleyebilirsiniz.

Öte yandan, kafein ve uçucu yağ içeren bazı aromatik bitkilerden elde edilen preparatlar, "bitkisel antihipotansif" olarak sınıflandırılmaktadır.

Süpürge çalısından (süpürge katırtırnağı otu; *Cytisus scoparius*) elde edilen ekstreler hipotansiyon tedavisi için önerilememektedir. Komisyon E bu bitkiyi 1991 monografında "fonksiyonel kardiyovasküler şikâyetler" için onaylamıştır. Ancak süpürge katırtırnağı otunun ana alkaloiti olan spartein dar bir terapötik endekse sahiptir. Ayrıca spartein, nüfusun konjenital enzim eksikliği bulunan büyük bir kısmında düşük düzeyde metabolize edilmektedir. Bu enzim eksikliğinde bu maddenin atılımı 1000 faktör civarında gecikir ve bu nedenle de düşük dozlar bile ciddi sağlık riskleri yaratabilir. Süpürge katırtırnağı otu ile ilgili bir başka problem de terapötik etkinliğinin yeterince kanıtlanamamış olmasıdır (Eichelbaum, 1986).

3.2.1.1 Kafein İçeren Bitkiler ve İçecekler

Kafein ve kafein içeren içecekler tahmin edilemeyen anti-hipotansif etkileri olan bileşiklerdir. Düşük kan basıncı olan kişiler sabah kahve ya da çay içtikten sonra genellikle kendilerini iyi hissederler. Kafein ya da diğer metilksantinler doğrudan dolaşım sistemindeki basınçla ilgili merkezleri etkilerler. Ayrıca kalp üzerinde hafif pozitif inotropik ve kronotropik etkileri bulunmaktadır. Etki süreleri yaklaşık 1-3 saattir.

Sabah kahvesi her fincan (150 mL) için 5-8 g kavrulmuş kahve ile hazırlanır. Kavrulmuş kahvenin kafein içeriği yaklaşık %1-2'dir, bu nedenle tek bir fincan kahve ile birlikte toplamda yaklaşık 100 mg kafein alınır.

Kuru çay yaprakları yaklaşık %2-5 oranında kafein içerir. Ancak, kullanılan bitkinin daha küçük miktarlarda olması ve demleme yöntemi dikkate alındığında bir fincan siyah çay yaklaşık 30-50 mg kafein içerir. Kafein içeren diğer bitkiler Guarana çekirdekleri (*Paullinia cupana*), kola çekirdekleri (*Cola nitida*, *C. acuminate*), mate yaprakları (*Ilex paraguariensis*) ve kakao taneleridir (*Theobroma cacao*). Bu bitkilerin içerdiği metilksantin miktarları Tablo 3.4'te görülmektedir. Guarana ve kola tanelerinden elde edilen ekstreler; çiğnenebilir tabletler veya içecek karışımları şeklinde satılmaktadır. Özellikle çocuklar ve ergenler için tahmin edilemeyen riskler nedeniyle (ölümcül kafein dozu 3 ila 10 g arasında değişir), Almanya'da yüksek miktarda kafein içeren bazı Guarana ürünlerinin satışı sınırlandırılmaya çalışılmaktadır.

Kafein yağda çözünür ve gastrointestinal sistemde kolayca emilir. Monograflarda, kafeinin ve kafein içeren bitkilerin mental ya da fiziksel yorgunluktan kaynaklanan semptomların kısa dönem için bastırılmasında yararlı oldukları ifade edilmektedir.

Tablo 3.4.
Kuru bitkilerde tespit edilen metilksantin yüzdeleri (Ploss, 1994).

Bitkisel drog	Kafein	Teobromin	Teofilin
Kahve	**0.9-2.6**	**0.002**	0.0005
Kola meyvesi	2.00	0.05	n.d.
Çay yaprağı	**2.5-5.5**	**0.07-0.17**	**0.002-0.013**
Kakao tanesi	0.2	1.2	n.d.
Mate	**0.5-1.5**	**n.d.**	**n.d.**
Guarana	2.95-5.8	0.03-0.17	0.02-0.06

n.d.= Tespit edilemedi

Hiçbir monograf hipotansiyonun ya da ortostatik şikâyetlerin tedavisini hedeflemez, ancak deneyimlerle bilinmektedir ki pek çok hipotansif hasta kafeine ve kafein içeren bitkilere çabuk yanıt verir. Kafein içeren bitkilerin olası yan etkileri midede rahatsızlık, sinirlilik ve uykusuzluktur.

3.2.1.2 Uçucu yağlar

Analeptik terimi, sıklıkla baş dönmesi ve bayılmanın eşlik ettiği zayıflık durumu için kullanılan restoratif tedaviye karşılık gelir (Aschner, 1986). Olfaktör siniri ve duyusal trigeminal sinir uçlarını uyaran aromatik maddeleri içeren analeptik preparatların geleneksel formülleri solunum ve dolaşımın refleks uyarımına neden olurlar. Bu maddelerden bazıları aromatik bitkilerden (uçucu yağ içeren bitkiler) elde edilen uçucu yağlardır. Komisyon E monograflarında, Balneoloji'de harici kullanım için aromatik bitkiler olarak biberiye yaprakları (*Rosmarinus officinalis*, dolaşım problemleri için endikedir) ve lavanta yaprakları (*Lavandula officinalis*, fonksiyonel dolaşım bozuklukları için endikedir) önerilmektedir. Biberiye yaprakları en az %1.2 uçucu yağ taşır. Yaklaşık 50 g ham drogla sıcak infüzyon hazırlanır ve banyo suyuna eklenir. Lavanta yaprakları ise en az %1.5 uçucu yağ içerir. Yaklaşık 100 g lavanta yaprağı kullanılarak banyo suyuna eklenecek sıcak infüzyon hazırlanır.

Kafur için geleneksel deneysel bilginin ötesine geçen farmakolojik ve klinik veriler mevcuttur. Doğal kafur 2000 yıldır Doğu Asya kafur ağacının (*Cinnamomum camphora*) odunundan buhar distilasyonu yoluyla elde edilmekte, yaklaşık % 96'sı 2-bornanon'dan meydana gelen bir ürün elde edilmektedir. Komisyon E' nin kafura ilişkin monografında "hipotonik dolaşım sistemi bozuklukları" tedavisinde, dahili olarak günlük 30-300 mg dozda kullanılması gerektiği kayıtlıdır (Blumenthal ve ark., 1998). Daha yüksek dozlarda alındığında kafur kas ağrısı, intoksikasyon ve spazm gibi toksik semptomlara sebep olur. Yetişkinler ve okul çağındaki çocuklarda 50 mg'a kadar tek seferlik oral dozların güvenli olduğu bildirilmektedir (Franz ve Hempel, 2000; Hempel, 2000). Ortostatik hipotansiyonu olan 48 hasta üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, kafur nedeniyle akut kan basıncının yükseldiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada, kafurun yanı sıra alıç meyvesi ekstresi içeren bir kombine ürün kullanılmıştır. Hastaların, 0 mg kafur (plasebo), 5 mg, 20 mg veya 80 mg kafur içeren sıvı preparatları tükettikten sonra, iki yüksek dozda sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (Belz ve Loew, 2002).

Bu aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağların molekülleri inhalasyon yoluyla nazal mukoza ile temas ettiğinde etkilidir. Klasik bir örnek de günümüzde üretilmeyen koklama tuzlarıdır. Ancak, bir küp şeker üzerine 1-4 damla uçucu yağ emdirilerek ev yapımı bir versiyon hazırlanabilir ve daha sonra ağızda emilerek yavaşça çözdürülür. Yağın şakaklara sürülmesi de yararlıdır. Ancak uçucu yağların bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanımından, bu yağların solunumu baskılayabilme tehlikesi yüzünden kaçınılmalıdır. Kafur içeren ürünlerin uzun dönem oral kullanımlarının ortostatik şikâyetlerin önlenmesinde yardımcı olup olamayacağını belirlemek için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

3.2.2 Hipertansiyonda Fitoterapi

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre hipertansiyon, sistolik ve diastolik kan basınçlarının sırasıyla 160 mm Hg ve 95 mm Hg'yi aşması durumunu ifade etmektedir. 140-160 sistolik ve ve 90-95 diastolik kan basıncı aralıkları "sınırda hipertansiyon" olarak sınıflandırılmaktadır ve genellikle farmakolojik olmayan yollarla (kilo kaybı, az tuzlu diyetler ve egzersiz) tedavi edilir. Tropik Asya'ya has olan her dem yeşil bir çalı olan Hint yılan kökü (*Rauvolfia serpentina*) bitkisinin kurutulmuş köklerinden elde edilen ekstre, hafif ve orta düzey hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ekstre 50'den fazla alkaloit içermektedir ki sempatolitik bir bileşik olan rezerpin de bunlardan biridir. Rezerpin sadece en eski antihipertansif bileşiklerden biri değil, aynı zamanda en ekonomik olanlardan biridir. Özellikle 0.2 mg/gün'den daha yüksek dozlarda (depresyon, yorgunluk, iktidarsızlık, burun tıkanıklığı) sakıncalı yan etkilerle ilişkisi nedeniyle rezerpin kullanımı endüstrileşmiş ülkelerde azalmıştır, ancak yine de standart bir antihipertansif olarak DSÖ, temel ilaçlar listesine dahil etmiştir. Rezerpin, kimyasal yapısı bilinen izole edilmiş bir bileşik olduğundan fitoterapötik olarak değil konvansiyonel bir ilaç olarak kabul edilmektedir.

Hint yılan kökünden elde edilen ekstre doğru şekilde standardize edildiğinde ve doğru dozda uygulandığında rezerpin ile aynı etki ve yan etkilere sahiptir. Dar terapötik aralığı nedeniyle *Rauwolfia* ekstresi bitkisel ilaç güvenlik kriterlerini karşılamamaktadır (Bkz. Böl. 1.5.1.1., 1.5.4 ve 1.5.5). Önerilemeyen iki kombinasyon ürünün yanı sıra 1994 tarihli Rote Liste'de hâlen Almanya'da satılmakta olan standardize *Rauwolfia* ekstresi içeren ürün (Arte Rautin forte M® drops) bulunmaktadır. Bu ürün, %7 total alkaloit içerecek şekilde standardize edilmektedir. Bu ürünün rezerpin tedavisine kıyasla gözle görünür bir üstünlüğü görülmemiştir.

Almanya'da resmi olarak onaylanmış olan daha eski anti-hipertansiflerden bazıları; ökse otu (*Viscum album*), zeytin yaprağı (*Olea europaea*) ve ormangülü yapraklarının (*Rhododendron* spp.) ekstrelerini içeren preparatlardır. Ökse otu preparatlarının parenteral kullanımı kan basıncında geçici bir düşüş yaratabilir, ancak bunun nedeni biyojenik aminlerin salınımı nedeniyle verilen alerjik yanıttır ve hipertansiyon için gerçek bir terapötik yarar sağlamaz. Oral olarak verilen ökse otu preparatlarının anti-hipertansif etkisi ise tam olarak kanıtlanamamıştır. Parenteral ökse otu preparatlarının palyatif kullanımı Bölüm 9'da ele alınmaktadır.

Zeytin ağacının kurutulmuş yaprakları, İtalyan geleneksel tıbbında yüksek kan basıncı için bir tedavi olarak kullanılmıştır, ancak klinik çalışmalar hipertansiyon için terapötik yararlarını henüz kesin bir şekilde gösterememiştir.

Ormangülü yaprakları kan basıncını düşüren grayanotoksinler içermektedir. Ancak bu bileşikler yüksek derecede toksiktir ve mide bulantısı, kusma ve diareye, yüksek dozlarda ise kas ve solunum paralizine neden olurlar. Bu nedenle ormangülü yaprağı ekstresi kabul edilebilir bir bitkisel anti-hipertansif olarak görülmemektedir.

Spontan hipertansif sıçanların yemlerine sarımsak tozu eklenerek normotansif hale getirilebileceği gösterilmiştir (Jacob ve ark., 1991). Kaplanmış sarımsak tozu tableti ile gerçekleştirilen 8 klinik çalışmanın meta analizinde, çalışmaların dördü diyastolik kan basınçlarında önemli bir azalma meydana geldiğine işaret ederken, üçü sistolik basıncında önemli bir azalma oluştuğunu göstermiştir (Silagy ve Neil, 1994).

Günde 3 kez 300 mg sarımsak tozu alan yaklaşık 2000 hasta ile gerçekleştirilen gözlemsel bir çalışmada hastaların %1.3'ünde, bu yeni tedavi sırasında ortostatik semptomlar gelişmiştir (Beck ve Grünwald, 1993). Özetle, yeterli dozda (600-1200 mg/gün aktif bileşik) alınan sarımsak tozu preparatlarının, hem terapötik olarak hem de olası yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimleri (diğer anti-hipertansiflerle additif etkiler) açısından hafif antihipertansif etkilere sahip olduğu sonucuna varılabilir. Günümüzde mevcut olan bilgilere göre sarımsak tozu preparatları hipertansiyon hastalarının tedavisinde yardımcı olarak önerilebilecek tek bitkisel ilaçtır. Sarımsağın, vazoaktif özellikleri aşağıda Bölüm 3.3'te detaylı olarak ele alınmıştır.



Kaynakça (3.1 ve 3.2 için)

Al Makdessi S, Sweidan H, Dietz K, Jacob R (1999) Protective effect of Crataegus oxyacantha against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. Basic Res Cardiol 94: 71-6.

Al Makdessi S, Sweidan H, Mullner S, Jacob R (1996) Myocardial protection by pretreatment with Crataegus oxyacantha. Arzneim Forsch/Drug Res 46 (I): 25-27.

American Herbal Pharmacopoeia (1999) Hawthorn leaf with flower. American Herbal Phar macopoeia, Santa Cruz, USA.

Ammon HPT, Handel M (1981) Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie. Teil 1:Toxizitat. Planta Med 43: 105-120.

Anonymus (1984) Camphora (Campher) Bundesanzeiger 228 vom 5.12.1984.

Beck F, Grunwald J (1993) Allium sativum in der Stufentherapie der Hyperlipidamie. Med Welt 44: 516-520.

Belz GG, Butzer R, Gaus W, Loew D (2002) Camphor-Crataegus berry extract combination dose dependently reduces tilt induced fall in blood pressure in orthostatic hypotension. Phyto medicine 9: 581-8.

Belz GG, Loew D (2003) Dose-response related efficacy in orthostatic hypotension of a fixed com bination of D-camphor and fresh Crataegus berries and the contribution of the single compo nents. Phytomedicine 10 Suppl IV: 61-67.

Belz GG, Loew D (2003) Dose-response related efficacy in orthostatic hypotension of a fixed com bination of D-camphor and a fresh Crataegus Berries and the contribution of the single com ponents. Phytomedicine 10 Suppl IV: 61-67.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A et al. (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, 1998. www.herbalgram.org. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T (1997) In vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procya nidinen in einem Crataegus-Extrakt aus Blattern und Bluten. Arzneim Forsch/Drug Res 47 (I): 821-825.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A et al. (2003) The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, TX: American Botanical Council.

Bodigheimer K, Chase D (1994) Wirksamkeit von Weifidorn-Extrakt in der Dosierung 3mal 100 mg tiiglich. Munch Med Wochenschr 136, Suppl. 1:7-11.

Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T (1997) In-vitro- und ln-vivo-Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem Crataegus-Extrakt aus Blattern und Bltiten. Arzneim Forsch/Drug Res 47 (I): 821-825.

Eichelbaum M (1986) Pharmakogenetische Aspekte der Arzneimitteltherapie. In: Dolle W,Muller Oerlinghausen B, Schwabe U (eds) Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Wissenschaftsverlag BI, Mannheim Vienna Zurich, pp. 438-448.

Eichstadt H, Bader M, Danne 0, Kaiser W, Stein U, Felix R (1989) Crataegus-Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA II-Herzinsuffizienz. Therapiewoche 39: 3288-3296.

Eichstadt H, Stork T, Mockel M, Danne 0, Funk P,Kohler S (2001) Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Crataegus-Extrakt WS® 1442 bei herzinsuffizienten Patienten mit eingeschrankter links ventrikularer Funktion. Perfusion 14: 212-217.

ESCOP (1999) Crataegi folium cum flore. Monographs on the medicinal uses of plant drugs, Fascicule 6, Exeter, UK.

Fischer K, Jung F, Koscielny J, Kiesewetter H (1994) Crataegus-Extrakt vs. Methyldigoxin. EinfluB auf Rheologie und Mikrozirkulation bei 12 gesunden Probanden. Miinch Med Wschr 136 (Suppl 1): 35-38.

Forster A, Forster K, Biihring M, Wolfstadter HD (1994) Crataegus bei maBig reduzierter linksven trikularer Auswurffraktion. Ergospirometrische Verlaufsuntersuchung bei 72 Patienten in doppelblindem Vergleich mit Plazebo. Miinch Med Wschr 136 (Suppl 1): 21-26.

Franz G, Hempel B (2000) Natiirlicher D-Campher. Deutsche Apotheker Zeitung 140: 1050-56. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg) (1992) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Vol. 4, Drogen A-D. 5th Ed. Springer Verlag, Berlin Heidelberg: 1040-1056.

Hempel B (2000) Toxikologie von D-Campher. In: Rietbrock N (ed) Phytopharmaka VI - Foerschung und Praxis. Steinkopff, Darmstadt, pp.29-37.

Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz T, et al. (2000) Survival and prognosis: investigation of crattaegus extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) - rationale, study design and study protocol. Eur J Heart Failure 2: 431-7.

Jacob R, Ehrsam M, Ohkubo T, Rupp H (1991) Antihypertensive und kardioprotektive Effekte von Knoblauchpulver (Allium sativum). Med Welt (Suppl 7 a): 39-41.

Joseph G, Zhao Y, Klaus W (1995) Pharmakologisches Wirkprofil von Crataegus-Extrakt im Vergleich zu Epinephrin, Amrinon, Milrinon und Digoxin am isoliert perfundierten Meerschweinchen herzen. Arzneim Forsch/Drug Res 45: 1261-1265.

Kaul R (ed) (1998) Der WeiBdorn. Wissenschaftliche Verlagsges. MbH, Stuttgart.

Koch E, Chatterjee SS (2000) Crataegus extract WS-1442 enhances coronary flow in the isolated rat heart by endothelial release of nitric oxide. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 361 Suppl., R48, Abstr. 180.

Kreimeyer J (1997) Beitrage zur Analytik von Flavon-3-olen und oligomeren Proanthocyanidinen sowie Untersuchungen zur Pharmakologie von Wirkstoff-Fraktionen und einzelnen Procya nidinen aus einem WeiBdorn-Trockenextrakt. Inaugural Dissertation, Universitat Munster.

Krzeminski T, Chatterjee SS (1993) Ischemia and early reperfusion induced arrhythmias: benefi cial effects of an extract of Crataegus oxyacantha L. Pharm Pharmacol Lett 3: 45-48.

Kurcok A (1992) lschemia- and reperfusion-induced cardiac inury; effects of two flavonoids con taining plant extracts possessing radical scavenging properties. Naunyn-Schmiedebergs's Arch Pharmacol 345 (Suppl RB 81) Abstr 322.

Leuchtgens H (1993) Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz NYHA II. Fortschr Med 111: 352-354.

Loew D (1994) Crataegus-Spezialextrakte bei Herzinsuffizienz. Kassenarzt 15: 43-52.

Loew D (1997) Phytotherapy in heart failure. Phytomedicine 4: 267-271.

Millier A, Linke W, Zhao Y, Klaus W (1996) Crataegus extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. Phytomedicine 3: 257-261.

Popping S, Rose H, Ionescu I, Fischer Y, Kammermeier H (1995) Effect of a hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. Arzneim Forsch/ Drug Res 45: 1157-1161.

RotfuB MA, Pascht U, Kissling G (2001) Effect of long-term application of Crataegus oxyacanta on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in rats. Arzneim-Forsch/Drug Res 51: 24-28.

Rothfuss MA, Pascht U, Kissling G (2001) Effect of long-term application of Crataegus oxyacanta on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in rats. Arzneim-Forsch/Drug Res 51:24-28. Schlegelmilch R, Heywood R (1994) Toxicity of crataegus (hawthorn) extract (WS 1442). J Am Coll Toxicol 13: 103-111.

Schmidt U, Albrecht M, Podzuweit H, Ploch M, Maisenbacher J (1998) Hochdosierte Crataegus Therapie bei herzinsuffizienten Patienten NYHA-Stadium I und II. Z Phythother 19: 22-30.

Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, Hilbner WD (1994) Wirksamkeit des Extraktes LI 132 (600 mg/Tag) bei 8w6chiger Therapie. Plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit WeiBdorn an 78 herzin suffizienten Patienten im Stadium IInach NYHA. Munch Med Wschr 136 (Suppl 1): 13-20.

Schwinger RHG; Pietsch M, Frank K, et al. (2000) Crataegus special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently. J Cardiovasc Pharmacol 35:700-7.

Siegel G, Casper U (1996) Crataegi folium cum flore. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytophar maka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 1-14.

Siegel G, Casper U, Schnalke F (1996) Molecular physiological effector mechanisms of hawthorn extract in cardiac papillary muscle and coronary vascular smooth muscle. Phytotherapie Res 10: S195-S198.

Siegel G, Casper U, Walter H, Hetzer R (1994) WeiBdorn-Extrakt LI 132. Dosis-Wirkungs-Studiezum Membranpotential und Tonus menschlicher Koronararterien und des Hundepapillar muskels. Miinch med Wschr 136 (Suppl 1): 47-56.

Silagy C, Neil A (1994) A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. J Hypertension 12:463-468.

Sticher 0,Rehwald A, Meier B (1994) Kriterien der pharmazeutischen Qualitat von Crataegus Extrakten. Miinch Med Wschr 136 (Suppl 1): 69-7}.

Tauchert M (2002) Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. Am Heart J 143: 910-5.

Tauchert M, Gildor A, Lipinski J 1999) Einsatz des hochdosierten Crataegusextraktes WS 1442 in der Therapie der Herzinsuffizienz Stadium NYHA II. Herz 24: 465-474.

Tauchert M, Loew D (1995) Crataegi folium cum flore bei Herzinsuffizienz. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Sfeinkopff Verlag, Darm stadt: 137-144.

Tauchert M, Ploch M, Hilbner WD (1994) Wirksamkeit des WeiBdorn-Extraktes LI 132 im Vergleich mit Captopril. Multizentrische Doppelblindstudie bei 132 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium IInach NYHA. Miinch Med Wschr 136 (Suppl 1): 27-34.

Tauchert M, Siegel G, Schulz V (1994) WeiBdorn-Extrakt als pflanzliches Cardiacum (Vorwort). Neubewertung der therapeutischen Wirksamkeit. Miinch Med Wschr 136 (Suppl 1): 3-5.

The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in pa tients with heart failure. N Eng J Med 336 (8): 525-533.

Upton R (ed.) (1999) Hawthorn leaf with flower. American Herbal Pharmacopoeia, Santa Cruz, CA, USA.

Weik! A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, Siegrist J (1996) Crataegus Spezialextrakt WS 1442. Fortschr Med 114(24):291-296.

Weik! A, Noh HS (1992) Der EinfluB von Crataegus bei globaler Herzinsuffizienz. Herz + GefaBe 11: 516-524.

Weiss RF (Hrsg) (1991) Lehrbuch der Phytotherapie. 7th Edition, Hippokrates Verlag Stuttgart: 223.

Zapfe G (2001) Clinical efficacy of Crataegus extract WS® 1442 in congestive heart failure NYHA class II. Phytomedicine 8: 262-266.

3.3 Ateroskleroz ve Arter Oklüziv Hastalığı

Bazı bitkisel ilaçlar, ateroskleroz ve sekellerinin önlenmesinde veya semptomatik tedavisinde faydalıdır. Aterosklerozun önlenmesinde bazı *Allium* türlerine (sarımsak, yabani sarımsak, soğan) özel bir önem verilmiştir ve sarımsağın etkileri farmakolojik ve klinik araştırmalarla kapsamlı bir şekilde kanıtlanmıştır. Sarımsağın anti-aterosklerotik etkileri temelde vazodilatör, kan sulandırıcı ve antihiperlipidemik etkilerine dayanmaktadır. Sarımsağın kolesterol sentezini engelleyerek kandaki lipit seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Aterosklerozun önlenmesi için lipit seviyelerini düşürmede etkili olduğu düşünülen bitkisel bileşenler; soya fasulyesi, yulaf kepeği ve guar zamkından elde edilen fosfolipitlerdir.

Gingko (Gingko biloba) yapraklarından elde edilen ekstreler, periferik arter oklüziv hastalığının semptomatik tedavisinde önemlidir. *Ginkgo* ekstreleri, kognitif yetersizliklerin semptomatik tedavisinde de kullanılmaktadır (Bkz. Böl. 2.1).

3.3.1 Sarımsak

3.3.1.1 Tarihsel Geçmiş

Sarımsak geleneksel şifalı bir bitkidir. Tıpta ve mutfakta kullanılan bu bitkiye ilişkin en eski kaynaklardan bazıları, MÖ 2600-2100 yılları arasından kalma Sümer kil tabletleridir. Sarımsak antik Mısırlılarda da önemli bir ilaç olarak kullanılmış, ünlü Ebers papirüslerinde belirtilen 800'ün üzerindeki ilaçtan 22 tanesinde yer almıştır (yaklaşık MÖ 1550). MÖ 450 yıllarında Mısır'ı gezen Yunanlı Tarihçi Herodot, piramitleri inşa eden işçilere büyük miktarlarda soğan, turp ve sarımsak verildiğinden bahsetmektedir. 360.000 işçiye bunları sunmak için 20 yıllık bir sürede toplam 1600 gümüş sikke (yaklaşık 10 milyon USD'ye eşdeğer) harcanmıştır. Herodot, piramit inşaatında çalışan işçilerin ateşli hastalıklardan korunmak için büyük miktarlarda sarımsak tükettiklerinden bahseder.Yahudiler sarımsağı Mısırlılardan öğrenmişlerdir. İbrani köleler Mısır'ın dışına sürüldükten sonra bu değerli deva ve baharattan mahrum kalmaları nedeniyle aşağıdaki şekilde üzüntülerini dile getirmişlerdir;

"Mısır'da kolaylıkla yediğimiz balıkları, salatalıkları, pırasaları, soğanları ve sarımsakları hatırlıyoruz; ancak artık gücümüz tükendi ve elimizde hiçbir şey kalmadı..." (Numara 11: 5-6) (Ferne, 2004).

Sarımsak orta çağdan beri Avrupa'da şifalı bir bitki olarak bilinmektedir. Popüleritesini manastır bahçelerinde sarımsak yetiştiren Benedict Keşişlerine borçludur. Sarımsağın bulaşıcı hastalıklar için yararlı bir tedavi olduğu düşünülmüştür ve vebada kullanımına dair pek çok kaynak bulunmaktadır. Basel'de veba salgını olduğunda düzenli olarak sarımsak tüketen Yahudi nüfus diğerlerinden çok daha kolay bir şekilde hastalıktan kurtulmuştur. 1721 yılında veba, Marsilya'da yeniden ortaya çıkmıştır. Bu dönemde birçok hırsız şehri yağmalamış, hasta ve ölmek üzere olan insanları kendileri hastalığa yakalanmadan soymuşlardır. Hırsızlardan birisi yakalandığında, çetesinin düzenli olarak şarap ve sirkede bekletilmiş sarımsak tükettiğini açıklamıştır.



Şekil 3.8. ▲ Sarımsak *(Allium sativum)*.

Sarımsak, antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra kalp ve dolaşım üzerindeki etkileri nedeniyle Avrupa ve Doğu halkı tarafından ciddi olarak önemsenmiştir. Örneğin, sarımsak genel olarak şişkinlik hastalığına (kardiyak yetmezlik) karşı bir çare olarak önerilmiştir.

Sarımsağın lipid seviyelerini düşürücü ve antiaterosklerotik etkileri- güncel ilgi odağı- antik ve orta çağ tıbbında bilinmemektedir, çünkü ateroskleroz Sanayi Çağına kadar önemli bir hastalık olarak tanımlanmamıştır. Koch ve arkadaşları (1996), sarımsağın tıbbi amaçlı kullanımına dair detaylı bir inceleme yayımlamıştır.

3.3.1.2 Botanik Tanım

Zambakgiller ailesinin bir üyesi olan sarımsağın (*Allium sativum*, Şek. 3.8) kökeni, Orta Asya'ya dayanmaktadır. Bugün sadece tarımı yapılan türü bilinmektedir. Toprağın altındaki sarımsak soğanı, soğan bitkisi gibi katmanlı değildir ancak 4-20 arası dişten oluşan karma bir yapısı vardır ve bu dişlerin her biri kuru ve beyaz bir kabuk içinde yer alır. Diş ağırlığı büyük değişkenlik gösterse de ortalama 1 g civarındadır. Bu dişlerden dalsız, fitil benzeri ve tepesi çiçekli yaklaşık 30-90 cm'lik saplar yükselir. Bu çiçek silindirik, keskin açılı yapraklar ile çevrilidir. Çiçek kümesi, Haziran'dan Ağustos'a kadar çiçek açan yaklaşık 5-7 soluk çiçekten oluşan bir umbella'dır. Çiçekler arasında yaklaşık 20-30 soğancık veya 1 cm boyutlarında "tohumluk soğanlar" vardır. Çiçekler neredeyse her zaman verimsiz olduğu için soğancıklar önemli bir üreme işlevini yerine getirirler.



Şekil 3.9. ▲ Tarımsal olarak üretilen sarımsak.

3.3.1.3 Ham Drog

Sadece sarımsak soğanı hem mutfakta hem tıpta kullanılmaktadır. Günümüzde tamamen tarımsal olarak üretimi olan bir bitkidir (Şek. 3.9). Dünya çapındaki toplam üretim yılda yaklaşık 2 milyon ton civarındadır ve %60'ı Asya'da (genelde Çin), %20'si Avrupa'da %10'u Kuzey Amerika'da ve %10'u da Afrika'da üretilir (Fenwick ve Hanley, 1985).

Sarımsağın çoğunluğu hasattan hemen sonra toz haline getirilir. Sarımsak tozu, sarımsak dişlerinin kabukları soyulup dilimlenerek ve 3-4 gün boyunca toplam nem içeriğini %5 düzeyinin altına düşürmek için maksimum 50°C'de kurutarak elde edilir. Bu süre boyunca sarımsak taze ağırlığının yaklaşık üçte ikisini kaybeder (Heikal ve ark.,1972). Kurutma işlemi sülfür içeren bileşiklerin az bir kısmını ya da bunların yıkımına neden olan alliinaz enzimini yok eder (Bkz. Böl.3.3.1.4). Ancak sarımsak tozunda kalan nem, kademeli ama sürekli enzimatik yıkıma ve sonrasında sülfür içeren ve sarımsağın tıbbi etkilerine katkıda bulunan bileşiklerin buharlaşmasına neden olur. Bu süreç, taze sarımsağın ve sarımsak içeren ilaçların raf ömrünü sınırlandırmaktadır.

Sarımsak tozu yanı sıra preparatlarda farklı şekillerde de kullanılan sarımsak ürünleri vardır. Pratik önem açısından en önemlisi, sabit yağda maserasyon tekniği ile elde edilen sarımsak yağıdır (soğuk yağ infüzyonları). Bu süreçte sarımsak dişleri ezilir, mısır yağı ya da buğday tohumu yağı gibi bitkisel yağların içinde bekletilir ve lipofilik bileşiklerin yağa ekstre olması sağlanır. Daha sonra yağ ve katı kalıntıların ayrılması için bir sıkacak kullanılır. Bu preparatlar, sarımsağın suda çözünen bileşiklerini içermezler.

Başka bir işlem, taze öğütülmüş sarımsaktan sarımsak uçucu yağı elde etmek için buhar distilasyonu yöntemi kullanılır. Sarımsak dişleri yaklaşık %0.1-0.5 suda çözünebilen bileşikler içerir.

Tıpkı soğuk yağ infüzyonları gibi, sarımsak uçucu yağında bulunan bileşikler de ham drogda bulundukları şekildeki gibi değildir, nitekim enzimlerin ve sıcağın etkisi ile oluşan bozulma ile alliin ve diğer tiyosülfinatlar (Bkz. Böl.3.3.1.4) sülfür içeren bileşiklere dönüşür. Sarımsak yağı preparatlarının bazı terapötik etkileri olduğu bilinmektedir, ancak sarımsak tozu yada diğer tıbbi sarımsak preparatları kadar etkili değildirler.

Sarımsağın fermantasyon ürünleri (yıllanmış sarımsaklar) birkaç yıldır ilaç piyasasında bulunmaktadır. Bu kokusuz ürünler, nem ve atmosferde bulunan oksijenle birkaç ay boyunca fermente olur ve tüm aktif sarımsak bileşikleri inert yıkım ürünlerine dönüşür. Bu fermente ürünlerin, önemli tıbbi etkilerinin olmaması beklenir ki zaten farmakolojik veya klinik çalışmalarda da bu etki tespit edilememiştir.

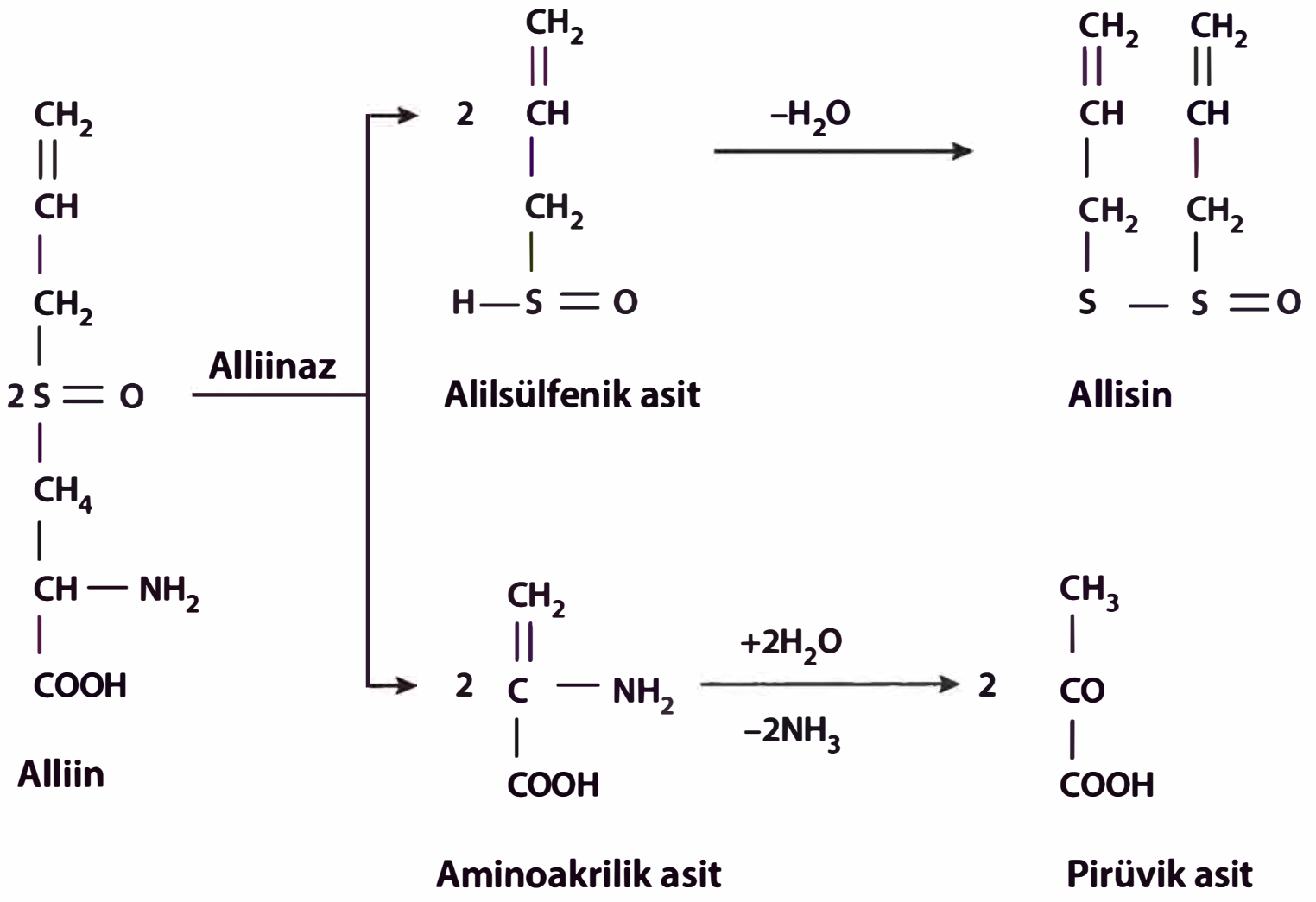
3.3.1.4 Karakteristik Bileşikler, Analiz, Farmakokinetik

Sarımsak bileşikleri genel olarak sülfür içeren bileşikler ve sülfür içermeyen bileşikler şeklinde iki gruba ayrılır. Sarımsağın tıbbi etkisinin çoğu sülfür bileşiklerine ve alliin parçalayıcı enzim alliinaza atfedilmektedir. Bu nedenle, ticari sarımsak preparatları genellikle sülfür içeren bileşiklere, özellikle sarımsak tozunda bulunan amino asit alliine göre ayarlanır veya standardize edilir.

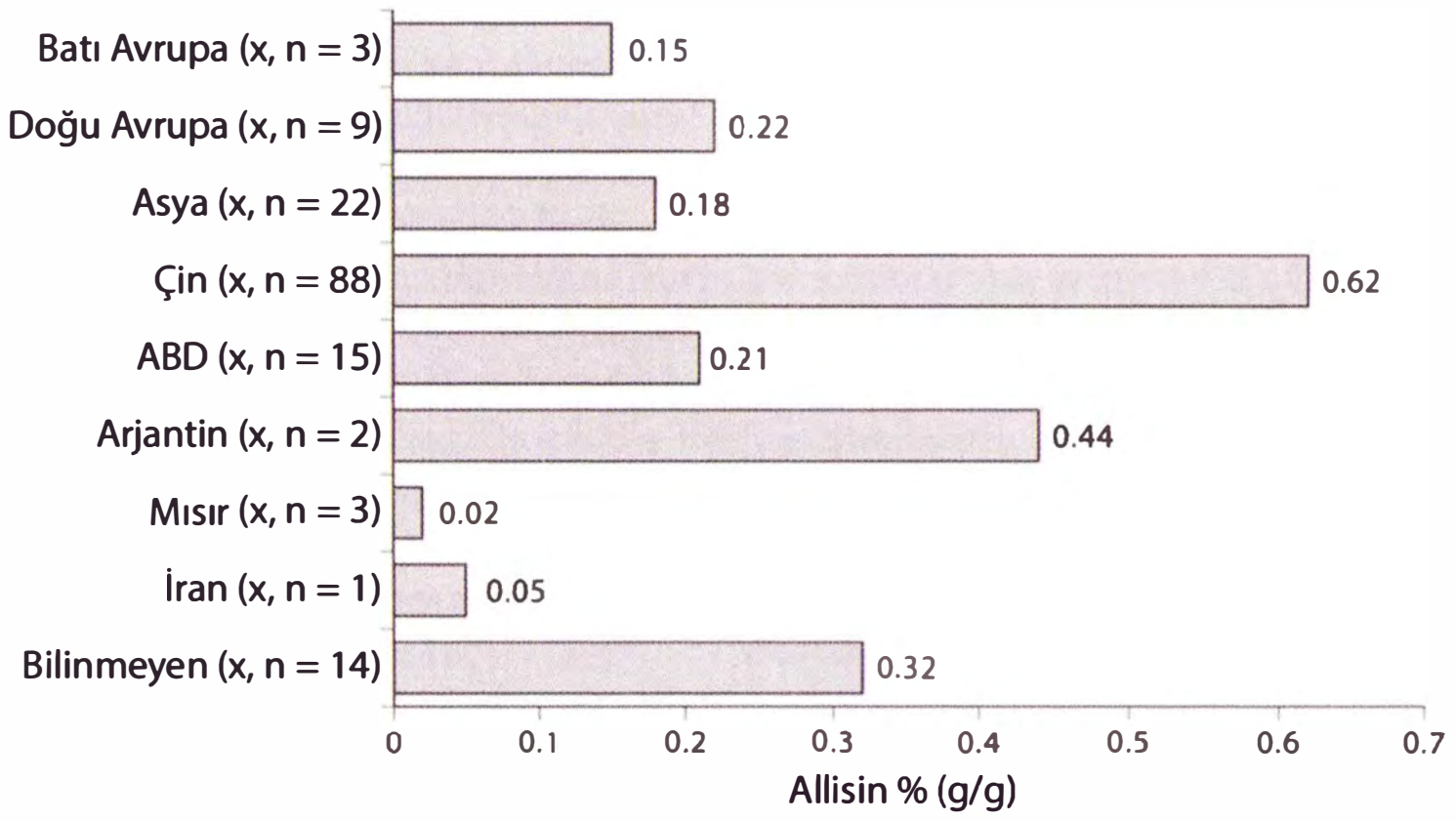
Sarımsak dişleri genellikle % 0.35 total sülfür (kuru ağırlıkta yaklaşık %1) ve %1 total azot içerir. Sarımsaktaki organik sülfür bileşikleri sistein aminoasidi ve türevlerinden oluşurlar ve S-allilsistein sülfoksit ve γ-glutamil-S-allilsistein şeklinde alt gruplara ayrılabilirler. Sistein sülfoksitler, sarımsak soğanının filizlenmesi sırasında ve depolanan sarımsak ürünlerinde kademeli hidrolitik parçalanmaya uğrayan γ-glutamilsistein formunda bulunmaktadır. Bu nedenle de taze hasat edilmiş sarımsak, özellikle γ-glutamilsistein içeriği açısından depolanmış sarımsaktan oldukça farklıdır.

Taze sarımsak yaklaşık olarak % 0.5-1 sistein sülfoksit (genellikle alliin) ve eşit miktarda γ-glutamilsistein içerir. Dikkatli bir şekilde kurutulan sarımsak tozunda bileşiklerin konsantrasyonu iki katına kadar çıkabilir. Avrupa ve ABD'de üretilen sarımsak tozu ürünleri, alliinaz enziminin etkisi ile alliinin parçalanması sonucu oluşan alliisin içeriği üzerinden standardize edilmektedir (Şek. 3.10) (Japonya'daki önde gelen bir sarımsak üreticisi bir başka kritere göre standardize eder, orada sarımsağın dekompozisyon sürecinin bir ürünü olan S-asetil-sistein standardizasyon için markör bileşik olarak kullanılır). Alliin henüz bütün haldeki sarımsak dişinin hücrelerindeyken allinazdan ayrı bir yerde bulunur. Ancak diş kesildiğinde ya da ezildiğinde bu hasar, alliinin alliinazla temas etmesine neden olur ve dakikalar içerisinde enzim, alliini uçucu bir bileşik olan alliisine dönüştürür. Alliisinin aromatik bir kokusu vardır. Fakat sulu ve yağlı çözeltilerde kararsızdır ve birkaç saat içerisinde vinilditiinler ve ajoene indirgenir. Soğuk yağ infüzyonları ve distile sarımsak yağları sadece bu alliin yıkım ürünlerini içerir.

Sülfür içeren bileşiklerin taze sarımsaktaki miktarları oldukça değişkendir (Şek. 3.11). Bu nedenle de önde gelen Avrupalı sarımsak üreticileri, sarımsak tozu preparatlarını belirli bir alliin konsantrasyon aralığında standardize etmenin önemli olduğuna karar vermişlerdir. Bu standardizasyon kontrollü klinik çalışmalarda, sarımsak tozu tableti ile elde edilen pozitif ve tekrarlanabilir sonuçlar açısından da yararlı olmuştur (Bkz. Böl.3.3.1.7).



Şekil 3.10. ▲ Sarımsağın doğal bir bileşiği olan alliin, alliinaz enzimi ile alliisin ve pirüvik aside dönüştürülür.



Şekil 3.11. ▲ Dünyanın farklı bölgelerinden alınan sarımsak örneklerindeki allisin miktarı. Kantitatif tayinler 1984 ile 1990 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Sayısal olarak allisin, farklı örnekler arasında 31 faktöre kadar farklılık göstermiştir (Çin ve Mısır sarımsağı arasında) (Pfaff,1991).

Sarımsağın sülfür içermeyen bileşikleri arasında alliinaz ve diğer enzimler bulunur. Bu enzimlerin, sarımsağın etkili bileşiklerinin biyoyararlanımı üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmektedir ve bu nedenle sarımsağın bu enzimleri koruyacak şekilde kurutulması gerekmektedir (örneğin 50°C üzerindeki sıcaklıklardan kaçınılmalıdır). Sülfür içermeyen diğer sarımsak bileşikleri; farklı aminoasitler, proteinler, lipitler, steroitler, vitaminler ve 12 eser elementtir (Block 1992; Reuter ve Sendl, 1994).

S-işaretli alliin, alliisin ve vinilditiin kullanılarak sıçanlarda farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Her bir bileşik 8 mg/kg dozunda uygulanmıştır ve aktivite düzeyleri ^{35}S-alliin olarak belirlenmiştir. Kandaki düzeyler 72 saat boyunca izlenmiş, bu süre zarfında idrar, dışkı ve solunan hava yoluyla atılım düzeyleri de takip edilmiştir. Hayvan otoradyografileri de organ dağılımlarını değerlendirmek için kullanılmıştır. ^{35}S-allin'in absorpsiyon ve eliminasyon değerlerinin diğer sarımsak bileşiklerine kıyasla belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Maksimum kan düzeyleri oral kullanımdan 10 dakika sonra elde edilmiştir (mide tüpü ile). Ölçülen idrar düzeyleri, alliisin için %65 ve vinilditinler için % 73'lük bir minimum cmilim oranı rapor edilmiştir. Yaklaşık %20'lik bir kısım dışkıda tespit edilmiş, solunumla dışarıya verilen havada da eser miktarda bulunmuştur (Lachmann ve ark.,1994).

3.3.1.5 Deneysel Farmakoloji

Bugüne kadar sarımsak ve preparatlarının deneysel farmakolojisine ilişkin yaklaşık 100 makale yazılmıştır, bu nedenle tüm referansları buraya tam liste olarak yazmak mümkün değildir (araştırma için Bkz. Reuter ve ark., 1994, 1995).

Son 20 yılda gerçekleştirilen farmakolojik çalışmaların çoğu hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir ve genellikle sarımsağın anti-aterojenik, lipit seviyelerini düşürücü, anti-hipertansif, kolesterol sentezi üzerindeki inhibitör etkileri, vazodilatör ve antioksidan özellikleri ve fibrinolizi aktive edebilme ve platelet agregasyonunu inhibe edebilme etkileri değerlendirilmiştir. Daha eski çalışmalar ise sarımsağın genellikle antimikrobiyal etkileri üzerindedir.Tablo 3.5'te standardize sarımsak tozu (%1 alliin) kullanılarak 1988 ile 2003 arasında gerçekleştirilen farmakodinamik çalışmalar görülmektedir. Bir bütün olarak düşünüldüğünde bu çalışmaların sonuçları, sarımsağın aterosklerozun ilerlemesi üzerindeki inhibitör etkisini açıklayabilmektedir (Böl. 3·3·1.7·3).

3.3.1.5.1 Ateroskleroz ve Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkiler

Yedi araştırmacı grubu (Abramoritz,1999; Tain,1975;1977; Bordia ve ark.,1977; Chang ve ark. 1980; Kamanna ve ark., 1984; Mand ve ark., 1985; Betz ve ark., 1989), yüksek kolesterollü diyetle beslenen tavşanlarda oluşan ateroskleroz üzerinde sarımsak ve sarımsak preparatları ile uzun dönem (2-9 ay) beslenmenin etkilerini incelemiştir. Araştırmacıların çoğu, diyet ile sarımsak takviyesinin, ateromatoz lezyonların, özellikle aortta, ortalama %50 civarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğunu tespit etmiştir. Kullanım süresinin oldukça önemli bir faktör olduğu ve aterojenezi inhibe etmek için uzun bir sürenin gerektiği görülmüştür. Çeşitli sarımsak preparatları ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar antiatheromatoz etkilerin büyük oranda sarımsağın lipofilik fraksiyonlarından kaynaklandığını ve hidrofilik fraksiyonların daha az etkili olduğunu göstermiştir. Sarımsak bileşiklerini inceleyen diğer araştırmacılar (Fujiwara ve arkadaşları, 1972; Itokawa ve arkadaşları, 1973; Zhao ve arkadaşları, 1983) ise, sülfür içeren bileşiklerin aterogenezin inhibe edilmesinde özel bir etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir. Heinle ve Betz (1994) ve Patumraj ve arkadaşları (2000) canlı sıçan aortlarında antiatheromatoz etkileri ortaya koymuş, Orekhow ve arkadaşları (1995) ise insan aortlarında aterosklerotik plak üzerinde benzer etkiler gördüklerini rapor etmişlerdir.

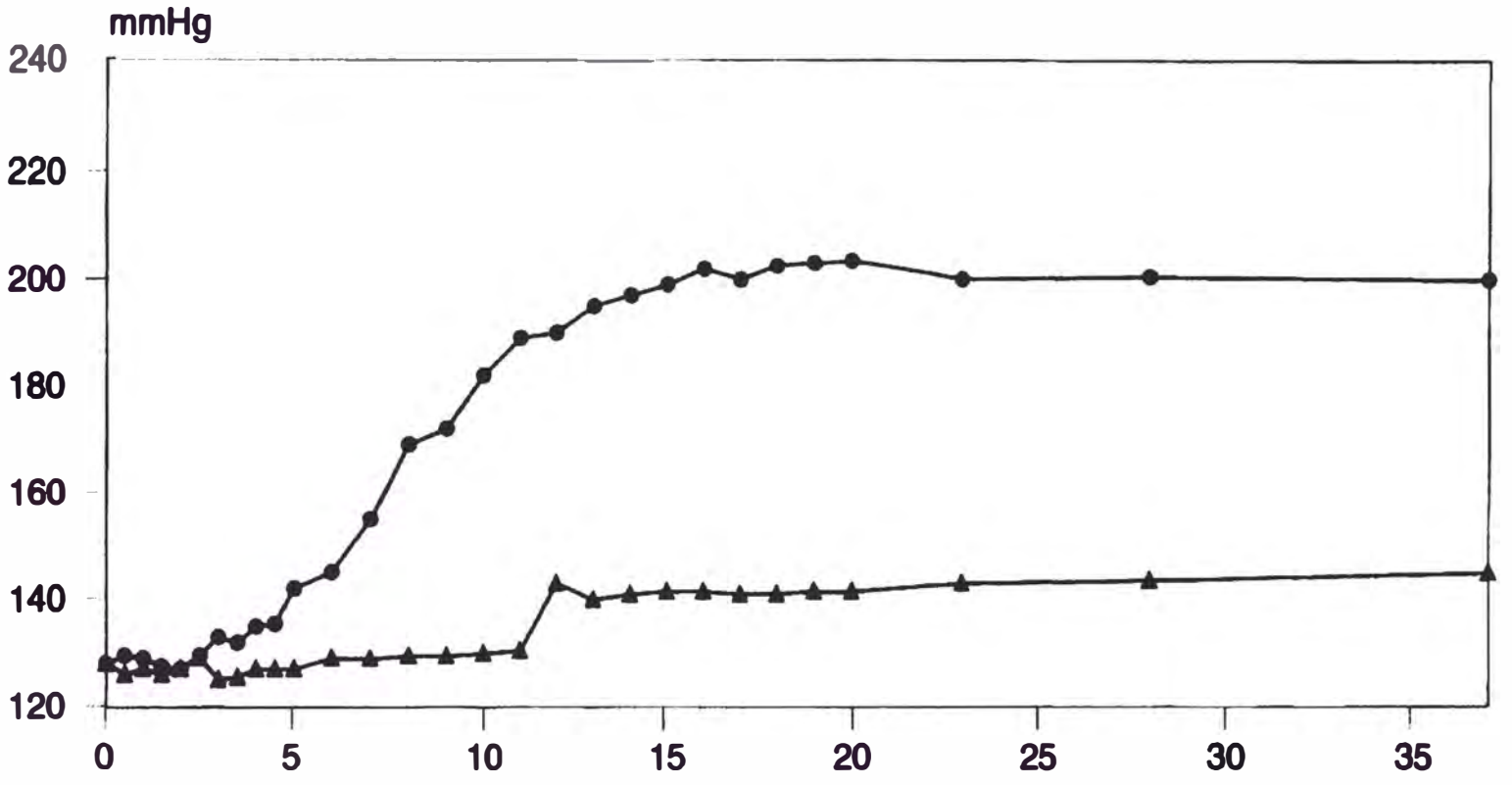
Tablo 3.5.

% 1 Alliin üzerinden standardize edilmiş sarımsak tozu üzerindeki farmakolojik çalışmalar. Bu çalışmaların sonuçları, sarımsak tedavisinin ateroskleroz gelişimini önleyici etkisini göstermektedir.

İlk yazar, yıl	Çalışma materyali	Etkiler	Aterosklerozun inhibe edilmesi
Betz, 1989	Tavşan	Anti aterojenik	++
Heinie, 1994	Sıçan	Anti aterojenik	++
Orekhov, 1995	İntimal hücre kültürü	Antiaterosklerotik	++
Orekhov, 1997	İntimal hücre kültürü	Anti aterojenik	++
Abramovitz, 1999	Fare	Anti aterojenik	++
Patumraj, 2000	Diyabetik sıçan	Antiaterosklerotik	++
Siegel, 2003	Biosensor modeli	Antiaterosklerotik	++
Brosche, 1991	Sıçan	Kolesterol sentezi inhibisyonu	+
Gebhardt, 1993	Hepatosit kültürü	Kolesterol sentezi inhibisyonu	+
Gebhardt, 1994	Hepatosit kültürü	Kolesterol sentezi inhibisyonu	+
Gebhardt, 1995	Hepatosit kültürü	Kolesterol sentezi inhibisyonu	+
Gebhardt, 1996	Hepatosit kültürü	Kolesterol sentezi inhibisyonu	+
Liu, 2000	İzole sıçan hepatositleri	Kolesterol sentezi inhibisyonu	+
Siegel, 1991	İnsan koroner arteri	Vazodilatasyon	+
Jacob,1991	Hipertansif sıçan	Anti-hipertansif	+
Das, 1995	Trombosit	Antiplatelet etki	+
Sabban,1997	Trombosit	Antiplatelet etki	+
Brändle, 1997	Hipertansif sıçan	Yaşam süresini uzatma	+
Ciplea,1988	Sıçan	Kardiyoprotektif	(+)
Ipensee,1993	Langendorff kalp (sıçan)	Kardiyoprotektif	(+)
Pedraza,1998	Sıçan	NO sentaz aktivasyon, vazodilatasyon	+
Kourounakis,1991	Hepatik mikrozom	Antioksitadif	(+)
Popov, 1994	Fotokimyasal radikaller	Antioksitadif	(+)
Török, 1994	Fotokimyasal radikaller	Antioksitadif	(+)
Lewin, 1994	LDL partikülleri	Antioksitadif	(+)
Siegers,1999	Granülositler	Antioksitadif	(+)
Siegers, 1992	Kolon karsinoma hücreleri	Tümöre karşı koruyucu etki	–

Jacob ve arkadaşları (1993), deneysel olarak miyokard enfarktüsü geçiren ve 10 hafta boyunca sarımsak tozu ile beslenen sıçanlarda sarımsağın kardiyoprotektif etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Abramovitz (1999), sarımsağın aktif bileşiği olan allisiinin farelerde yağ çizgilerinin (tıkanma yapmamış erken kolesterol birikimleri) (ateroskleroz) oluşumu ve lipit profili üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Gruplar arasında kan lipit profilleri açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiş, aortta yağ çizgileri oluşumunun mikroskobik değerlendirmesinde alliisin alan gruptaki farelerin değerlerinin neredeyse %50 daha düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 3.12. ▲ Spontan hipertansif sıçanlardaki kan basıncı değerlerinin ilerleyişi. 0 anı deneyin başlangıcını (yaklaşık 3 haftalık) ifade etmektedir. Hayvanlar yaklaşık 9 ay boyunca takip edilmiştir. Üst eğri kontrol hayvanlarını temsil ederken, alt eğride değerleri görülen hayvanların günlük olarak standart yemlerine ortalama 1 g/kg vücut ağırlığı dozda sarımsak tozu eklenmiştir.

Sarımsağın kolesterol biyosentezi üzerindeki inhibitör etkisi, ilk olarak Quereshi ve arkadaşları (1983) tarafından tavuk hepatositleri ve maymun karaciğerleri kullanılarak tespit edilmiştir. Bu araştırmacılar, ekstre ve fraksiyonları üzerinde karşılaştırmalı araştırmalar gerçekleştirmiştir. Hem ekstre, hem de lipofilik ve hidrofilik fraksiyonlar eşit dozdayken kolesterol biyosentezindeki iki önemli enzim üzerinde %50-75 oranında inhibisyona neden olmuştur.

Sıçan hepatositleri ile yapılan deneylerde Gebhardt ve arkadaşları (1993,1994), sarımsak ve sülfür içeren bileşiklerden etkilenen kolesterol biyosentez basamaklarını tespit etmiştir.

Moleküler etki mekanizması, hidroksimetil-glutaril-CoA redüktazın fosforilasyon yolağı ile etkileşime dayanmaktadır (Gebhardt, 1995). Alliisin, ^{14}C-asetatın nötr lipitlere alımını 10 µM konsantrasyonlara kadar inhibe edebilmektedir. Alliin'in sülfür içeren türevleri arasında en aktif bileşik alliisin'dir (Gebhardt ve ark., 1996). Bu sonuçlar, Liu ve Yeh (2000) tarafından onaylanmış ve 11 hidrofilik ve 6 lipofilik karakterdeki alliin türevi kullanılarak yapılan diğer sistematik çalışmalarla da desteklenmiştir.

3.3.1.5.2 Vasküler Direnç, Fibrinoliz ve Platelet Agregasyonu Üzerindeki Etkiler

Chandorkar ve Jain (1973) ve Malik ve arkadaşları (1981), sarımsak preparatlarının kan basıncını düşürebildiğini deneysel olarak köpekler üzerinde göstermişlerdir.

Jacob ve arkadaşları (1991), spontan hipertansif sıçanların beslenmesine eklenen sarımsak tozunun etkilerini 2 hafta ile 11 aylık sürelerde test etmiştir. Bu çalışmada (Şek. 3.12), sarımsağın antihipertansif etkisine ilişkin orta şiddetteki miyokard hasarında bir azalmaya neden olduğu hususunda son derece etkileyici kanıtlar elde edilmiştir. Aynı araştırmacı grubunun spontan hipertansif sıçanlarla gerçekleştirdiği bir dizi çalışmada, hayvanların yaşam süreleri sarımsak ile beslenme sonrasında anlamlı şekilde uzamıştır (Brändle ve ark., 1997).

Plak oluşumunun inhibisyonunun yanı sıra, sarımsağın anti-hipertansif özelliklerinin kısmen sarımsak bileşiklerinin doğrudan damar genişletici etkisine dayandığı görülmektedir. Siegel ve arkadaşları (1991, 1992), bu etkileri köpeklerin izole karotid arterlerlerinde ve izole vasküler kas hücreleri üzerinde incelemiştir. Araştırmacılar sarımsağın sulu ekstresinin ve bazı sülfür içeren bileşiklerinin güçlü bir membran polarizasyona neden olduklarını göstermişlerdir. Bu da bazı sarımsak bileşiklerinin potasyum kanalı açıcı olarak etki ediyor olabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada, sarımsağın endojen nitrik oksit (NO) sentezi için güçlü bir aktivatör olduğu belirlenmiştir (Das ve ark.,1995). Nitrik oksit güçlü bir vazodilatör olduğundan, işlevlerinden biri kas egzersizine yanıt olarak fizyolojik olarak vazodilatasyon oluşturabilmektedir (Bode-Böger ve ark.,1994).

Sarımsağın fibrinoliz üzerindeki aktive edici etkisi ve platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi toplam 16 deneysel çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmalardan bazıları canlı hayvanlarla, bazıları ise *in vitro* şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar ve sonuçları Reuter ve arkadaşları (1994, 1995, 1996) tarafından derlenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda, farklı sarımsak preparatlarının ve allininin sülfür içeren metabolitlerinin endojen fibrinolizi uyardığı ve platelet agregasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Platelet agregasyonu artmış olan hastalarda gerçekleştirilen bir terapötik deneyde akut etki olmadığı görülmüştür; anlamlı bir yanıt elde edebilmek için tedavinin 2-4 hafta sürdürülmesi gerekmiştir (Kiesewetter ve ark.,1993). Das ve arkadaşları (1995), sarımsağın platelet agregasyonunu inhibe etme mekanizmasının; kalsiyuma bağlı nitrik oksit sentetazı aktive etmeleri olduğunu belirlemiştir.

3.3.1.5.3 Kardiyoprotektif ve Antioksidatif Etkiler

11 gün boyunca sarımsak tozu ile beslenen sıçanlarda, isoproterenol kaynaklı miyokardiyal hasara karşı koruyucu bir etki gözlenmiştir (Ciplea ve Richter, 1988). Bir başka çalışmada, sıçanlar 10 hafta boyunca %1 sarımsak tozu katkılı standart yemle beslenmiştir. Daha sonra kardiyak iskemi ve reperfüzyon koşulları altında Langendorff kalp preparatında kardiyoprotektif etkiler incelenmiştir. Araştırmacılar ventriküler fibrilasyonun başlangıç zamanını ve iskemik alanın kardiyak ağırlığa oranla boyutunu tespit etmişlerdir. Sol koroner arterin desendan dalının oklüzyonu sonrasında aritminin başlangıç zamanı kontrol grubuna kıyasla sarımsak verilen grupta anlamlı şekilde uzamış, iskemik alanın boyutu da anlamlı şekilde küçülmüştür (Isensee ve ark., 1993).

Lipit peroksidasyonuna neden olan oksijen türevi serbest radikallerin oluşumu aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle de sarımsağın antioksidatif etkileri anti-aterosklerotik özelliklerine destek verebilir. Bu etkiler izole mikrozomlarda (Kourounakis ve ark., 1991) ve izole LDL parçacıklarında (Lewin ve ark., 1994) sarımsak tozu ile ve fotokimyasal radikal jeneratör kullanarak kemilüminesans ölçümlerle (Popov ve ark., 1994; Török ve ark., 1994) gösterilmiştir.

3.3.1.5.4 Diğer Etkiler

Çoğu eski olan birçok çalışmada sarımsak ve sulu preparatlarının antibakteriyel ve antifungal özellikleri olduğu ortaya konmuş, az sayıda çalışmada ise antiviral aktiviteye ilişkin kanıtlar sunulmuştur. Bu çalışmalar Reuter ve arkadaşları (1994, 1995) tarafından derlenmiştir. Aktif bileşikleri 1944 yılından (Cavallito ve Bailey, 1944) beri bilinen sarımsağın anti-enfektif etkileri günümüzde halen tıp tarihçilerinin ilgisini çekse de (Bkz. 3.3.1) artık pratikte bir önemi yoktur. *Helicobacter pylori* karşısındaki koruyucu etkileri sarımsağın

antibakteriyel özelliklerine ilişkin ilgiyi yeniden arttırmıştır (Sivam, 2001), ancak bugüne kadar insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalar bu etkileri doğrulayamamıştır (Graham ve ark., 1999; Aydin ve ark., 2000).

Tavşanlar, sıçanlar ve kobaylardaki farklı deneysel modeller sarımsağın anti-hipertansif özelliklerini ortaya koymuştur (Mathew ve ark.,1973; Jain,1977; Zacharias ve ark., 1980; Chang ve ark., 1980). Mathew ve Chang'in grubu bulgularıyla sarımsağın insülin üretimini uyardığı sonucuna varmıştır, ancak terapötik çalışmalar sarımsağın insanlarda anti-diyabetik özellik gösterdiğine dair bir kanıt sunamamıştır.

Sarımsağın karbon tetraklorür, izoproteranol ve ağır metal zehirlenmesinde anti-toksik etkiler gösterdiği beş çalışmada rapor edilmiştir. Sarımsak 12 diğer çalışmada tümör inhibitör etkiler sergilemiş, en güçlü etkiler ise sarkoma, mesane tümörü, karaciğer karsinomu ve izole kolon karsinoma hücrelerinde gözlenmiştir (akt. Reuter ve Sendl, 1994). Bugüne kadar sarımsak açısından zengin diyetlerin insanlardaki malign tümör insidansı üzerindeki etkileriyle ilgili 20 epidemiyolojik çalışma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar *Allium* türlerinin diyetle birlikte yüksek düzeyde alımının belirli gastrointestinal tümörlere karşı koruyucu etkisi olduğuna işaret etmektedir. Antibakteriyel ve antimutajenik etkilerin, olası mekanizmalar olabileceği ileri sürülmüştür (Ernst, 1997).

3.3.1.6 Toksikoloji

Alliisinin akut toksisitesine ilişkin testlerde bulunan LD_{50} değerleri intravenöz enjeksiyon için 60 mg/kg, subkutanöz enjeksiyon için ise 120 mg/kg'dır (Cavallito ve Bailey,1944). Sarımsak ekstrelerinin sıçanlar ve farelerdeki akut toksisitesine ilişkin daha yakın dönemdeki bir çalışmada oral, intraperitonal ve subkutan şekilde 30 mL/kg üzeri dozlarda uygulanması sonrasında ölümcül etkiler gözlenmiştir (Nakagawa ve ark., 1984).

Bir diğer çalışmada sıçanlar 6 ay boyunca 2000 mg/kg doza kadar sarımsak ekstresi ile beslenmiş ve kilo kaybı yaşanmamasına karşın kontrol grubuna kıyasla gıda alımları bir miktar azalmıştır. Renal işlevlerde, hematolojik veya seçili serolojik parametrelerde herhangi bir değişim gözlenmemiş, organ ya da dokularda herhangi bir patolojik değişime ilişkin bir kanıt elde edilememiştir (Sumiyoshi ve ark., 1984).

Sarımsağın ağızdan kullanımı sonrasında farelerin kemik iliği hücrelerindeki genotoksisiteyi test eden bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Abraham ve Kesavan, 1984). Sarımsağın toksikolojisine ilişkin diğer çalışmaların incelemesi için Bkz. Koch (1988, 1996).

3.3.1.7 Klinik Çalışmalar

1985 ile 1999 yılları arasında sarımsak preparatlarına ilişkin 22 kontrollü klinik çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan dört tanesi sarımsak yağı ya da yağ maseratı ile gerçekleştirilmiştir (Lau ve ark., 1987; Barrie ve ark.,1987; Gadkari ve Joshi,1991; Berthold ve ark.,1998). Diğerlerinin tamamında %1.0-1.4 alliin içeriği olacak şekilde standardize edilmiş sarımsak tozu preparatları kullanılmıştır (Tablo 3.6). Bu bölümdeki ilerleyen açıklamalar sarımsak tozu preparatı kullanılan çalışmalara ayrılmıştır, çünkü sarımsak yağı ile elde edilen sonuçlar farmasötik kalite farklılığı nedeniyle toz preparatlar için geçerli değildir. 1994'e kadar yayımlanmış önceki çalışmalar bir dizi inceleme ve meta analizde ele alınmıştır (Reuter ve Sendl, 1994; Reuter ve ark., 1995; Silagy ve Neil, 1994; Warshafsky ve ark., 1993).

Tablo 3.6'da sarımsak tozu tabletinin kullanıldığı 30 çalışma listelenmektedir. Bu çalışmalarda toplam 3689 hasta yer almış ve bu hastaların 2012 tanesine sarımsak preparatı verilmiştir. Çalışmalardan dördünde kontrol grubu kullanılmamıştır. Üç çalışmada ise sarımsak bir referans ilaç ile karşılaştırılırken bir çalışmada eşleştirmeli çiftler kullanılmış, kalan çalışmaların tamamı çift kör ve plasebo kontrollü bir şekilde yürütülmüştür. Tedavi uygulama süresi çalışmanın hedefine göre 2 ile 208 hafta arasında değişmiştir.

Tablo 3.6.

Standardize sarımsak tozu tableti kullanılan 230 klinik çalışmanın incelemesi

İlk yazar, yıl	Hasta sayısı		Doz		
	Toplam	Sarımsak alan	mg/gün	Hafta	Önemli Parametreler
Ernst,1986	20	10	600	4	CH,TG
König, 1986	53	53	600	4	CH,TG,PVD,BP
Kandziora,1988 a	40	20	600	12	CH,TG,BP
Kandziora, 1988 b	40	20	600	12	CH,TG,BP
Harenberg,1988	20	20	600	4	CH,TG,FL,BP
Schwartzkopff,1988	40	20	900	12	Yağ fraksiyonu,BP
Auer, 1989	47	24	600	12	CH,TG,BP
Brosche,1989	40	40	600	12	Yağ fraksiyonu
Vorberg,1990	40	20	900	16	CH,TG,BP,B
Zimmermann,1990	23	23	900	3	CH,TG
Mader,1990	221	111	800	16	CH,TG,BP
Kiesewetter,1991	60	30	800	5	THE,EF,PV,BP
Holzgartner,1992	94	47	900	12	CH,TG,HDL,LDL,BP
Rotzsch,1992	24	12	900	6	TG (tokluk)
De Santos,1993	52	25	900	24	CH,TG, LDL,HDL, BP, B
Jain,1993	42	20	900	12	CH,TG,BP, B
Kiesewetter, 1993 b	64	32	800	12	PVD,THA,PV,CH,BP
Saradeth,1994	68	31	600	15	FL,PV,HKT,CH,TG,BP
Walper,1994	1682	917	600	6	CH (vs.diyet)
Simons,1995	28	28	900	12	CH,LDL,HDL,TG,BP, LOS
De Santos,1995	70	36	600	16	CH,LDL,HDL,BP, B
Neil,1996	115	57	900	24	CH,LDL,HDL,TG
Orekhov, 1996	23	11	900	4	CAG,LOS,CH,TG
Adler, 1997	50	12	900	12	CH,LDL,HDl,TG
Breithaupt-Grögler,1997	202	101	>300	>104	PWV,EVR
Isaacsohn,1998	50	28	900	12	CH,LDL,HDL,TG
Lash,1998	35	19	1400	12	CH,LDL,HDL,TG
McCrindle,1998	30	15	900	8	CH,IDL,HDL
Koscielny,1999	152	61	900	208	PQV
Superko,2000	50	25	900	12	CH,LDL,HDL,TG

NOT: Toplam 3724 hasta çalışmalarda yer almış, bunlardan 2012 tanesine sarımsakla tedavi uygulanmıştır. Günlük doz 300 mg ile 1400 mg sarımsak tozu arasında değişmektedir. Tedavi süresi 2 ile 208 hafta arasında değişmektedir. **Kısaltmalar: CH** = Toplam kolesterol, **LDL** = LDL kolesterol, **HDL** = HDL kolesterol, **TG** = Trigliseritler, **B** = Duygudurum, **PVD** = Yürüme mesafesi ve periferik arter oklüziv hastalığı semptomları, **BP** = Kan basıncı düşüşü, **FL** = Fibrinoliz, **THA** = Platelet agregasyonu, **PV** = Plazma viskozitesi, **LOS** = Lipoprotein oksidasyonu, **CAG** = Hücresel aterojenite, **PQV** = Plak hacmi, **PWV** = Nabız dalga hızı, **EVR** = Elastik vasküler direnç.

Tablo 3.7.

Sarımsak tozunun toplam serum kolesterol üzerindeki etkileri – Tablo 3.6'daki 21 çalışmada incelenmiştir.

İlk yazar, yıl	Çalışma materyali	Etkiler	Aterosklerozun inhibe edilmesi
Harenber, 1988, K	278:258	–7*	–
Kandziora, 1988 b, K	314:294	–6 f	–5 ns
Schwartzkopff, 1988, R	278: 274	–1 ns	–3 ns
Auer, 1989, R	268:230	–14*	–6+
Brosche, 1989	260:240	–8***	–
Vorberg, 1990, R	259:233	–21***	–17***
Mader, 1990, R	259:233	–21***	–9***
Horzgartner, 1992, K	282:210	–25***	–
Rotzsch, 1992, K	282:210	–25***	–2***
De Santos, 1993, R	267:23	–5*	–6*
Jain, 1993, R	263:247	–6**	–5**
Kiesewetter, 1993 b, R	267:234	–12***	–8*
Saradeth, 1994, R	223:214	–4*	–5*
Simons, 1995, R	(Crossover design)		ns
De Santos, 1995, K	6.47:6.91 (mmol/L)	–11*	–8 ns
Neil, 1996, R	6.96:6.91 (mmol/L)	–1 ns	–2 ns
Orekhov, 1996, R	217:201	–7 ns	–7 ns
Adler, 1997, R	6.54:5.79 (mmol/L)	–11*	–12**
Isaacsohn, 1998, R	7.1:? (mmol/L)	+2 ns	+2 ns
Lash, 1998 R	290:275	–5*	–7*
McCrindle, 1998, R	6.86:? (mmol/L)	+0.6 ns	+0.1 ns
Superko, 200, R	245:243	–1 ns	–2 ns

NOT: İkinci sütun, sarımsak tedavisi öncesi ve sonrası değerleri gösterir (tedavi süresi ve doz için Bkz. Tablo 3.6). Üçüncü sütunda sarımsak grubunda başlangıç değerlere göre değişim yüzdesi, dördüncü sütunda ise sarımsak ve plasebo grupları arasında tedavinin sonundaki yüzde değişiklerindeki farkı gösterilmiştir. **Kısaltmalar:** * = < 0.05; ** = < 0.01; *** = < 0.001; **ns** = Anlamlı değil; **f** = Anlamlılık hakkında bilgi yoktur; **R** = Çift kör plasebo kontrollü çalışma; **K** = Kontrol grubu ile karşılaştırma

Eski çalışmaların çoğu doğrulama parametresi olarak; kandaki lipit seviyelerini, özellikle de toplam kolesterol ve plazma trigliserit seviyelerini kullanmıştır. Bir çalışmada sarımsak tabletlerinin etkinliği, periferik arter oklüziv hastalığı olan hastalarda yürüme mesafesi ölçülerek test edilmiştir (Kiesewetter ve ark., 1993b).

Bir çalışmada sarımsağın; LDL aterojenisitesi üzerindeki etkileri (Orekhov ve ark., 1996), birinde karotid arterdeki aterosklerotik plak büyümesi üzerindeki etkileri (Koscielny ve ark., 1999), bir diğerinde ise aortun elastik özelliklerini ölçmek için nabız dalga hızı üzerindeki etkileri (Breithaupt-Grögler ve ark., 1997) incelenmiştir. Bazı çalışmalar duygudurumu (psikometrik ölçekler), kan basıncı düşüşü, artan fibrinoliz ve plazma viskozitesinde düşüş (Kiesewetter ve ark., 1993c) gibi diğer parametreleri de incelemiştir.

3.3.1.7.1 Yüksek Kan Lipit Seviyelerinin Azalması

Brosche ve Platt (1990), 1988 ile 1990 yılları arasında yapılan çalışmaların sonuçlarını derlemiştir. Tablo 3.7'de bu derlemeden alınan veriler bulunmaktadır (1992 ile 1998 arasında yayımlanan diğer çalışmaların verileriyle desteklenmiştir). Tablodan da görüleceği üzere,

21 çalışmanın 13 tanesinde tedavi sırasında toplam kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenirken, 8 çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş bildirilmiştir. 1995'ten 1998'e kadar olan yıllarda yapılan çalışmalarda sarımsakla ilgili bildirilen lipit seviyelerini düşürücü etkilerin daha sonraki çalışmalarda daha az rapor edilmesi, bazı araştırmacıların sarımsağın bu etkisini sorgulamasına yol açmıştır (Isaacsohn ve ark.,1998; Berthold ve ark., 1998; Superko ve ark., 2000).

Sarımsak tozunun lipit düşürücü etkisi üzerine gerçekleştirilen en kapsamlı plasebo kontrollü çalışma, Mader ve arkadaşları (1990) tarafından 261 hasta ile gerçekleştirilmiştir. 16 haftalık bir tedavi süresi boyunca, bu araştırmacılar plasebo ile tedavi edilen kontrollere kıyasla toplam kolesterolde önemli azalmalar tespit etmişlerdir. En çarpıcı etkiler ise başlangıçtaki kolesterol düzeyleri 250 ila 300 mg/dL arası olan hastalarda gözlenmiştir. Sarımsak tozunun hiperlipidemili hastalardaki lipit düşürücü etkileri 1990'larda gerçekleştirilen iki meta analizde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, sonuçlardaki plasebo etkisi için düzeltme yapıldığında sarımsak tedavisinin total kolesterolü %9 (Warshafsky ve ark., 1993), %12 (Silagy ve Neil, 1994 a) ya da %6 (Stevinson ve ark., 2000) oranlarında düşürebileceğini, plasebo ile karşılaştırıldığında trigliseritlerdeki ortalama düşüşün %13 oranında olduğu bildirilmiştir (Silagy ve Neil, 1994a). Elde edilen bu sonuçlar, en az 4 hafta boyunca günlük 600 ila 900 mg sarımsak tozuna eşdeğer olacak doz düzeylerinde elde edilmiştir.

3.3.1.7.2 Kan Basıncı Düşüşü

Toplam 15 çalışmada, sarımsağın kan basıncı üzerinde oluşturduğu değişiklikler araştırılmıştır. Tablo 3.8'de sarımsak verilen deneklerde tedavi süresinin başında ve sonunda ölçülen ortalama kan basıncı değerleri görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası, kan basıncındaki yüzde değişimler de eklenmiştir. Tablo 3.8'deki son sütun ise plasebo ya da kontrollere kıyasla istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Bu tablo, iki çalışma haricinde tüm araştırmalarda kaplanmış sarımsak tabletinin, deneklerde kan basıncında düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Düşüş oranlarının, %2 ile 27 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Sekiz çalışma üzerinde gerçekleştirilen bir meta analizde çalışmalardan üç tanesi özellikle hipertansiyon hastalarını incelemiş, dört tane çalışmada diastolik kan basıncında anlamlı düşüş ve üç tane çalışmada da sistolik kan basıncında anlamlı düşüş gözlenmiştir (Silagy ve Neil, 1994). Bu araştırmacılar ilgili çalışmalarda, günlük 600-900 mg dozda sarımsak alındığında kan basıncının bir miktar düşebildiğini, ama bu etkinin yüksek kan basıncı olan hastalarda spesifik bir antihipertansif tedavinin etkisi gibi olamayacağını rapor etmişlerdir.

3.3.1.7.3 İnsanlarda Aterosklerozun İlerlemesini Engellemek

Sarımsağın, ateroskleroz için tipik risk faktörleri (kanın koagülasyon faktörleri ve reolojik özellikleri) üzerindeki yararlı etkileri düşünüldüğünde sarımsağın net bir anti-aterosklerotik etki gösterdiğini ifade etmek mantıklı olacaktır (Neil ve Silagy, 1994). Bugüne kadar insanlarda bu etkiyi değerlendiren dört çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan iki tanesinin denekleri, Fontaine evre II periferik arter oklüziv hastalarıdır. König ve Schneider (1986), 12 hafta boyunca sarımsak tozu tableti (600 mg/gün) ile tedavi edilen 53 hastayla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu hastaların baldır ve ayak parmağı osilografisinde ve pletismografik ayak parmağı basıncında anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Kiesewetter ve arkadaşları (1993b; Siegel ve ark., 2000), 12 hafta boyunca günlük 800 mg sarımsak tozu kullanan 50 hasta (64 değerlendirilebilir vaka) ile plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışma yürütmüşlerdir.

Tablo 3.8.

Sarımsak tozu içeren tabletler ile tedavi öncesi ve sonrasında ortalama kan basıncı (sistolik/diastolik) değerleri.

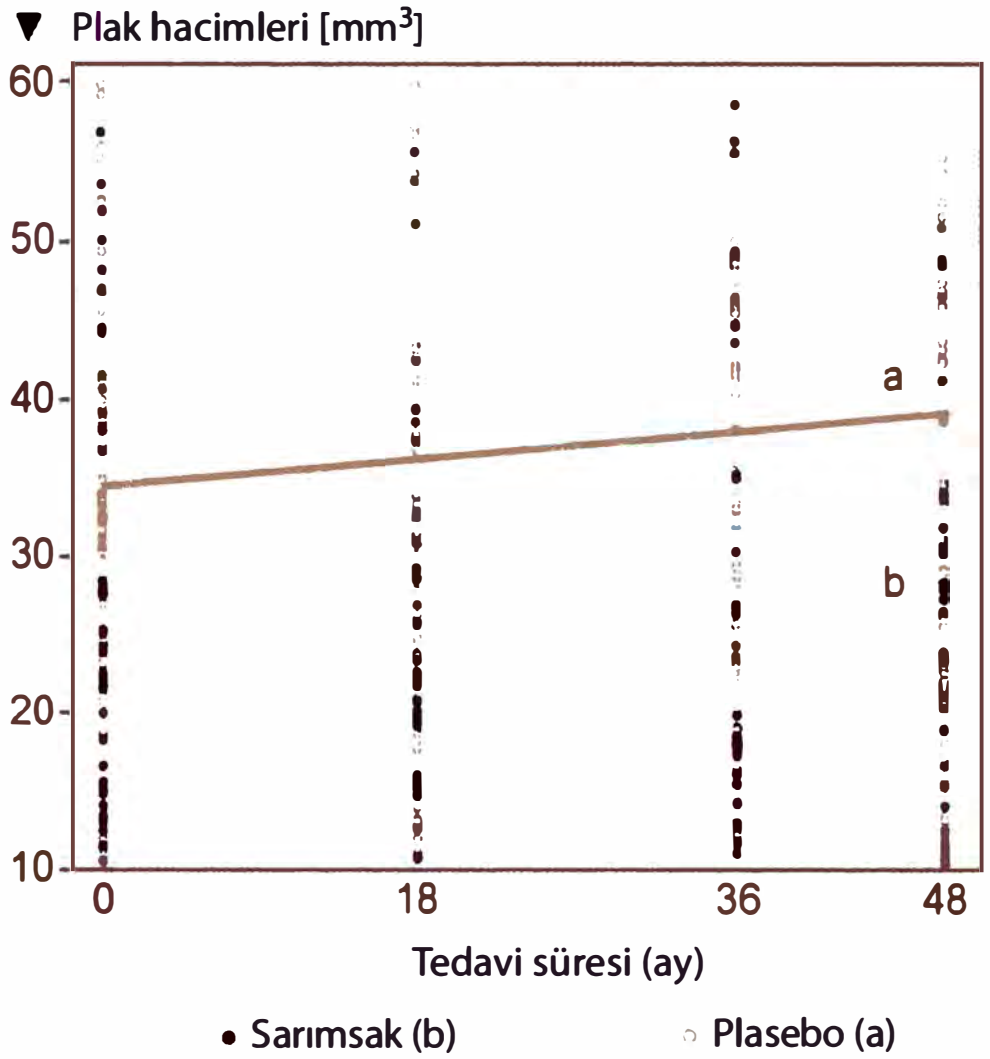
İlk yazar, yıl	Ortalama kan basıncı (mm Hg) Sarımsak tedavisi uygulanan hastalar			Anlamlılık Plaseboya karşı sarımsak
	Önce	Sonra	Fark (%)	
König, 1986	167/107	156/97	–6/–5	–
Harenberg, 1988	137/86	128/81	–8/–9	–
Kandziora, 1988 a, R	174/99	158/83	–9/–16	–
Kandziora, 1988 b, K	178/100	167/85	–6/–15	–
Schwartzkopff, 1988, R	128/82	130/84	+2/+2	ns
Auer, 1989, R	171/101	151/90	–12/–11	*
Vorberg, 1990, R	144/90	138/87	–4/–3	*
Mader, 1990, R	151/92	143/85	–5/–8	*
Kiesewetter, 1991, R	116/73	108/67	–7/–9	*
Holzgartner, 1992, K	143/83	135/79	–6/–5	*
De Santos, 1993, R	145/90	120/80	–17/–11	*
Kiesewetter, 1993 b, R	152/85	150/82	–2/–3	*
Saradeth, 1994, R	125/80	127/83	+2/+3	ns
Simons, 1995, R	Çapraz tasarım		ns	ns
De Santos, 1995, K	151/96	124/79	–27/–17	–

NOT: Tedavi dozları ve süresi Tablo 3.6'da gösterilmiştir. 15 çalışmanın çoğunda kan basıncı değerleri ikinci bir parametre olarak kullanılmıştır. 15 çalışmanın 12 tanesinde kan basıncında, sayısal bir düşüş gerçekleşmiştir. Çalışmaların 7 tanesinde plaseboya göre anlamlı farklılık vardır.

Kısaltmalar: K = Kontrol grubu ile karşılaştırma; **R** = Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma;
* = İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$). **ns:** Anlamlı değil

Doğrulayıcı parametre olarak, koşu bandı ergometresi ile belirlenen ağrısız yürüme mesafesi kullanılmıştır. Hem sarımsak hem de plasebo grupları aynı fizik tedaviyi almışlardı. Sarımsak grubunda yürüme mesafesi %28 (46 metre), plasebo grubunda ise %18 (31 metre) oranında artmıştır. İki grup arasındaki farklılık %5 düzeyinde anlamlı bulunmuştur ve 12 haftalık tedavi süresi boyunca bu parametrede sürekli olarak bir artış görülmüştür.

Aynı araştırmacı grubu, 1992 ile 1998 yılları arasında 280 hastayla plasebo kontrollü, çift kör bir prospektif çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada doğrulayıcı parametre olarak B mod ultrason görüntüleme ile belirlenen ana karotid arterdeki aterosklerotik plak hacmindeki değişimler kullanılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların 152 tanesi 48 aylık tedaviyi tamamlamıştır. Aterosklerotik plak hacimlerindeki artış, plasebo grubuna kıyasla %5-18 oranında önemli ölçüde azalmıştır. 50-80 yaş arası hastalarda yaşla ilişkili plak büyümesi, 4 yıllık tedavi süresi boyunca % 6-13 oranında azalmıştır (Şekil 3-13). Sonuçlar, sarımsağın antiaterosklerotik etkilerinin hem profilaktik hem de bazı hastalarda mevcut plakların hacimlerini azaltması sebebiyle terapötik olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir. Orekhov ve arkadaşları (1996) ileri evre koroner aterosklerozu olan toplam 23 hastayla plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiştir. Hastalardan 11 tanesi 4 hafta boyunca günde 900 mg olacak şekilde kaplamalı tablet şeklinde sarımsak tozu kullanmıştır. Bu çalışmadaki esas değerlendirilen parametre, hastaların serumları ve bunlarda elde edilen LDL fraksiyonundaki aterojenik potansiyeldir.



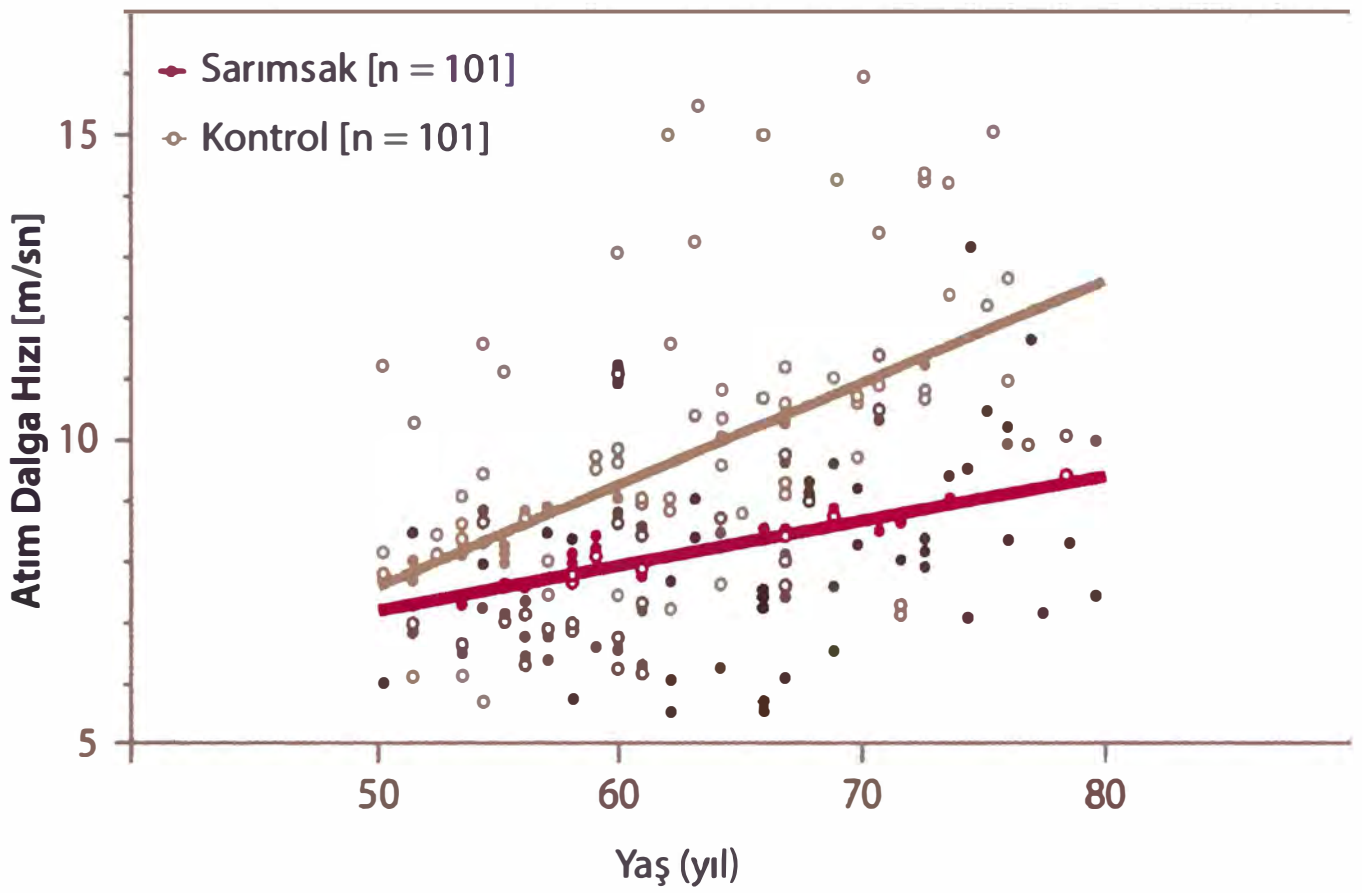
Şekil 3.13. ▶ 4 yıl boyunca günlük 900 mg sarımsak tozu alan hastalarda aterosklerotik plak gelişiminin izlendiği prospektif çift kör çalışma (•,n=61, regresyon çizgisi b), plasebo ile karşılaştırılmıştır (o, n=91, regresyon çizgisi a). Aterosklerozun ilerlemesini ifade eden plak büyümesi sarımsak tedavisi ile anlamlı şekilde inhibe edilmiştir (Koscielny ve ark.,1999).

Bu değerler, insan aortunun kültüre alınan subendotelyel hücrelerinde ölçülmüştür. LDL fraksiyonunun aterojenisitesi sarımsak kullanan hastalarda anlamlı şekilde (%38) düşmüştür, ancak plasebo alan grupta anlamlı bir değişim belirlenmemiştir.

Breithaupt-Grögler ve arkadaşları (1997), 2 yıldan uzun bir süre standardize sarımsak tozundan (LI 111) günde 300 mg alan yaşlı, sağlıklı yetişkinleri (n=101, 50-80 yaş) incelemiş ve denekleri eşit sayıda yaş ve cinsiyet eşleşmeli kontrollerle karşılaştırmıştır. Nabız dalga hızı (PWV) ve basınç açısından standardize elastik vasküler direnç (EVR) değerleri, aortun elastik özelliklerinin ölçülmesinde parametre olarak kullanılmıştır (Breithaupt-Grögler ve ark., 1992). Kan basınçları ve plazma lipit düzeyleri iki grupta da benzer bulunmuştur. PWV (8.3 ± 1.46 ve 9.8 ± 2.45 m/sn $p < 0.001$) ve EVR (0.63 ± 0.21 ve 0.9 ± 0.44 $m^2 \times s^{-2} \times mmHg^{-1}$; $p < 0.001$) kontrol grubuna kıyasla sarımsak grubunda daha düşük tespit edilmiştir. PWV değerlerinde yaş ve sistolik kan basıncı ile anlamlı pozitif bir ilişki görülmüştür. Yaş veya sistolik kan basıncında herhangi bir artış ile PWV, sarımsak grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az artmıştır ($p < 0.001$, Şekil 3.14). İstatistiksel analiz sarımsağın PWV üzerindeki etkisinin yaş ve kan basıncı faktörlerinden bağımsız olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar bu sonuçlardan kronik sarımsak tozu kullanımının aort sertliğindeki yaşa bağlı artışı geciktirdiğini belirtmiştir.

3.3.1.7.4 Diğer Klinik Çalışmalar

Sağlıklı kişilerde yapılan toplam sekiz klinik farmakolojik çalışma, sarımsağın tırnak kıvrımında doğrudan ışık mikroskopisi ile belirlenen spontan trombosit agregasyonu, endojen fibrinoliz, plazma viskozitesi, arter çapı ve kan akış hızı üzerindeki etkilerini araştırmıştır.



Şekil 3.14. ▲ Sarımsak kullanıcılarında (•) ve kontrol deneklerinde (o) yaş ile nabız dalga hızı (PWV) arasındaki ilişkiler. Yaş ve PWV'ye ilişkin çizgilerin eğimi iki grup arasında farklıydı (p=<0.0001). Lineer regresyon çizgisi sarımsak grubunda kontrol grubuna kıyasla daha az dik idi; sarımsak grubu: PWV = 0.08 (SS, 0.017) yaş + 3.03 (SS, 1.081); kontrol grubu: PWV = 0.18 (SS, 0.029) yaş - 1.25 (SS, 1.822) SS: Standart sapma (Breithaupt-Grögler ve ark., 1997).

Bu teknikler, 100-2700 mg'lık tek bir doza cevabın doza bağımlılığını test etmek için kullanılmıştır. Anlamlı farmakodinamik etkiler için, 300 mg'lık sarımsak tozu preparatının eşik oluşturduğu tespit edilmiştir. Doz 1200 mg'a yükseltildiğinde etkiler de doğru orantılı olarak artmıştır (Kiesewetter ve ark., 1993b; inceleyen Reuter ve ark., 1994). Spontan platelet agregasyonu eğilimi artmış 60 olguda, başka bir çalışma yapılmıştır. Bu denekler, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada dört hafta boyunca 800 mg sarımsak tozu veya buna eşdeğer günlük dozda plasebo kullanmışlardır. İki grup arasındaki dördüncü haftanın sonundaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kiesewetter ve ark., 1993a).

3.3.1.8 Yan Etkiler ve Sarımsak Kokusu

Sarımsak tozu preparatları ile gerçekleştirilen 30 tedavi ve 8 klinik farmakolojik çalışmada az sayıda yan etki bildirilmiştir, ancak daha eski çalışmaların çoğu advers reaksiyonları sistematik şekilde araştırmamış ya da belgelendirmemiştir. Bildirilen yan etkilerin çoğunun spesifik olmadığı, sarımsak ve plasebo gruplarında eşit düzeyde görüldüğü rapor edilmiştir. Gastrointestinal rahatsızlık ve bulantı en sık bildirilen şikâyetler olarak kayıt edilmiştir. Alerjik cilt reaksiyonu bildirimleri daha spesifik bir yanıt olarak gözlenmiştir. Koch (1996) tarafından gerçekleştirilen bir incelemede 1938 ile 1994 yılları arasında sarımsağa atfedilen alerjik reaksiyonların bildirildiği toplam 39 yayının olduğu ifade edilmiştir. Bu vakaların çoğunda, sarımsakla sık temasa maruz kalan bazı meslek gruplarından bildirilen bazen şiddetli olan alerjik kontakt dermatit (Eming ve ark. 1999) şikayetleri bulunmaktadır. Ayrıca sarımsak kokusunun solunması ya da sarımsağın yenilmesine yanıt olarak nadiren

alerjik konjuktivit, rinit ya da bronkospazm bildirimleri de yapılmıştır (Falleroni ve ark., 1981; Papageorgiou ve ark., 1983). Ağır temas dermatitinin bildirildiği başka vakalar da mevcuttur (Ehming ve ark.,1999).

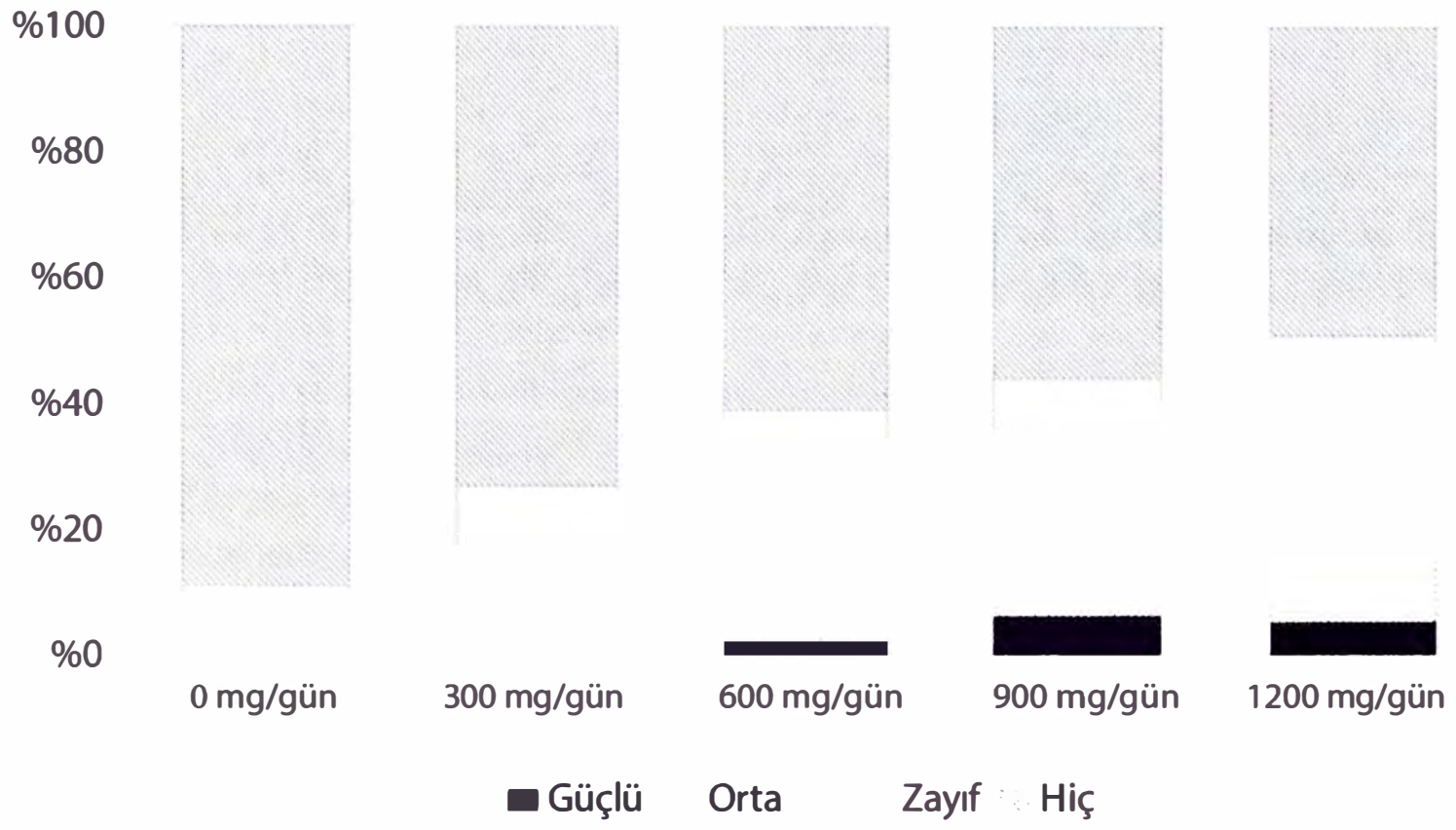
1990 ile 1995 yılları arasında taze sarımsağın ya da sarımsak preparatlarının antikoagülanlarla ya da platelet agregasyonuna neden olan ilaçlarla nasıl etkileştiği üzerine dört çalışma yayımlanmıştır (Rose ve ark., 1990; Sunter, 1991; Burnham, 1995; Petry, 1995). Bu çalışmaların tamamında sarımsağın antikoagülanların etkisini arttırdığı, bir vakada hayati tehlike yaratan kanamaya neden olduğu tespit edilmiştir. Sarımsağın fibrinolizi arttırabildiği ve platelet agregasyonunu engelleyebildiği ortaya konduğu için bu etkilerin sarımsak preparatlarından kaynaklandığını varsaymak mantıklıdır.

Sarımsak tozu preparatlarının kullanımına ilişkin daha yaygın bir problem ise sarımsak kokusundan kaynaklanan şikâyetdir. Sarımsak tozunun alınması ile genellikle birkaç gün gelişen bu koku, cilt ve nefeste hissedilir. Sindirilen dozun bir fonksiyonu olarak sarımsak kokusu insidansını belirlemek için 123 denekte 5 periyotlu çapraz tasarım kullanılan çift kör bir çalışma yapılmıştır. Çalışma süresi, katılımcıların tablet formunda günlük 0 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg ve 1200 mg dozlarda sarımsak tozu aldıkları 2 haftalık bölümlere ayrılmıştır. Tüm katılımcılar, başkalarının sarımsak kokusunu fark ettiklerini belirten ve kokunun şiddetini hafif, orta veya güçlü olarak sınıflandıran bir koku günlüğü tutmuştur. Hafif ve orta sarımsak kokusunun insidansı plasebo grubunda %10, 300 mg/gün dozda %24, 600 mg/gün dozda %36, 900 mg/gün dozda %40 ve 1200 mg/gün dozda ise %45 olarak belirlenmiştir. Deneklerin yaklaşık %5'inde (sadece 900 ve 1200 mg/gün dozlarda) güçlü beden kokusu gelişmiştir (Schmidt ve ark., 1992; Şek.3.15).

1993 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada, toplam 1997 hasta üzerinde 3 x 300 mg/gün dozda ve kaplanmış tablet formunda alınan sarımsak tozunun yan etkileri incelenmiştir. Çalışmanın başında, 8 ve 16 haftalık tedaviden sonra katılımcılarla görüşülmüştür. Başvuru anındaki ve 8 ya da 12'nci haftalardaki raporlar arasındaki farklılık sarımsak kullanımının spesifik etkisi olarak yorumlanmıştır. Tablo 3.9'da belirtildiği gibi, sarımsak kokusu %27 ile en sık görülen şikayet olarak ifade edilmiştir. Bunu gastrointestinal rahatsızlık, ortostatik şikayetler ve alerjik reaksiyonlar izlemiştir. Bildirilen diğer yan etkiler arasında şişkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve aşırı terleme de yer almıştır (Beck ve Grünwald, 1993).

3.3.1.9 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Sarımsak üzerine 1988 tarihinde Komisyon E tarafından yayımlanan monografta sarımsak preparatlarının endikasyonları "kandaki artan lipit düzeylerine karşı destekleyici diyet önlemi" ve "yaşa bağlı vasküler değişiklikler için koruyucu önlem" olarak belirtilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Bu monografın yayımlandığı yıllarda yaklaşık 40 kontrollü klinik çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır. Başlarda bu çalışmalar; kan lipitleri, kan basıncı, fibrinoliz ve platelet agregasyonu gibi sekonder aterogenez parametrelerine odaklanmıştır. Ancak teknik gelişmeler artık aterosklerozun ilerleyişini ve insanlarda sarımsak tedavisine verilen yanıtı doğrudan ölçmeyi mümkün kılmaktadır. Günümüzde ilk değerlendirilen göstergelere dayanan mevcut çalışma sonuçları (Breithaupt ve ark., 1998; Koscielny, 1999), aterosklerozun patolojik altyapısına çok daha yakındır ve bu nedenle de gelecekte bu endikasyon için hazırlanacak formülasyonlar için temel teşkil edecektir.



Şekil 3.15. ▲ 5 periyotlu çapraz tasarımı kullanan 123 denekte randomize çift kör çalışma; protokollerde 111 tanesi istatistiksel olarak değerlendirilebilmiştir. Denekler 14 gün boyunca günlük olarak 0 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg ve 1200 mg sarımsak tableti almış ve her bir katılımcı koku günlüğü tutmuştur. Grafikte sarımsak kokusu algılayan farklı doz gruplarındaki deneklerin yüzdesi görülmektedir. Bu şikâyetin sıklığı dozla orantılı olarak artmaktadır, 1200 mg/gün dozda deneklerin neredeyse %50'si sarımsak kokusu bildirmiştir (Schmidt ve ark.,1992).

Tablo 3.9.
Ticari sarımsak tozuna ilişkin gözlemsel çalışma (Sapec®).

	Vaka sayısı (2010'un yüzdesi)		
Olumsuz yan etkiler	Başlangıç (A)	Maksimum (M)	Fark (M·A)
Bulantı	149 (%7)	262 (%13)	113 (%6)
Hipotansiyon	28 (%1.4)	54(%2.7)	26 (%1.3)
Alerji	12 (%0.6)	35 (%1.7)	23 (%1.1)
Diğer	11 (%0.5)	27 (%1.3)	16(%0.8)

NOT: Gözlemsel çalışma sırasında, toplam 1997 hastada Sapec® (kaplanmış tablet başına 300 mg sarımsak tozu) ticari ürünü ile tedavi üzerine ortaya çıkan yan etkiler sistematik olarak kaydedildi. Önerilen doz günde 3 kez birer tablettir. Hastalar çalışmanın başlangıcında, sekizinci haftada ve on altıncı haftada değerlendirilmiştir. Çalışma başındaki ve 8 ile 12'nci haftadaki ifadeler arasındaki farklılıklar, tedaviyle ilişkili olası yan etkiler olarak yorumlanmıştır. Gastrointestinal şikâyetler (%6 bulantı) ve alerjik reaksiyonlar (%.1) sarımsak tedavisinin advers etkileri olarak teyit edilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, ortostatik dolaşım sorunları (hipotansiyon insidansı %1.3) bildirilmiş olup bu sonuç; sarımsak ilaçlarının prospektüslerinde kullanıcıların olası hipotansif etkiler konusunda uyarılmaları gerekliliğinin altını çizmiştir. "Diğer" kategorisinde de şişkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve aşırı terleme başlangıca kıyasla tedavi sırasında daha sık rapor edilmiştir (Beck ve Grünwald,1993).

Bu deneylerden elde edilen bilgilere dayanarak Almanya'da sarımsak tedavisi için resmi endikasyon "genel olarak aterosklerozun önlenmesi (vasküler kalınlaşma ve sertleşme)" şeklinde olacaktır.

Çalışmaların büyük bir çoğunluğu sarımsak tozu tabletleri ile gerçekleştirilmiş olduğu için sarımsak ürünlerinin aterosklerozu önleme konusundaki onayı sadece bu tür ürünleri kapsayacaktır. Çoğu çalışmada doz günlük 600-900 mg olarak kullandırılmıştır, bu da kabaca 2400-3700 mg taze sarımsak alımına eşdeğerdir. Komisyon E'nin 6 Temmuz 1988 tarihli monografında önerilen ortalama günlük doz, 4 g taze sarımsak dişine eşdeğerdir. Bu öneri kabaca 2700 mg taze sarımsağa eşdeğer olan yaklaşık 900 mg sarımsak tozu olarak yapılmıştır.

1988 tarihli monograf, sarımsak preparatlarının yan etkilerini "nadir vakalarda gastrointestinal semptomlar, bağırsak florasında değişiklikler ya da alerjik reaksiyonlar" ve "cilt ve nefese sinen sarımsak kokusu" şeklinde belirtmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Etkilerinin listesi, bir gözlemsel çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak onaylanmıştır (Tablo 3.9). Ancak insidansı %1'in üzerinde olan "hipotansif dolaşım bozuklukları" alerjik reaksiyonların ardından listeye eklenmelidir. Her ne kadar Komisyon E monografının yazıldığı tarihte eldeki verilere göre bilinen ilaç-ilaç etkileşimi olmadığı rapor edilse de günümüzdeki veriler sarımsağın antihipertansif ve antikoagülan ilaçların etkilerini arttırabileceğini göstermektedir.

3.3.1.10 Terapötik Önem

Genel farmakodinamik ve klinik profilleri açısından bakıldığında, sarımsak tozu tabletleri yaşa bağlı arteriyel değişikliklerin ilerlemesini yavaşlatabilir ve bu nedenle de tipik ateroskleroz ilacı olarak sınıflandırılmalıdır. Bu ürünler Alman sağlık sisteminde sağlık sigortaları tarafından karşılanmasa da (Bkz. Tablo 1.3), hekimlerin yine de etkileri ve olası yan etkileri nedeniyle hastalarına sarımsak tedavisi kullanımı konusunda danışmanlık yapmaları gerekmektedir. Sarımsak tabletleri ile kendi kendini tedavi etme o kadar yaygındır ki koruyucu değeri (özellikle de bu hastaların sorumlu, sağlık konusunda bilinçli, genel sağlık sistemine yük olmayan ve muhtemelen ateroskleroz süreci ve sonuçlarını yönetebilecek bir yaşam tarzına sahip olma konusunda önde oldukları düşünüldüğünde) göz ardı edilmemelidir.

3.3.1.11 Tıbbi Bitkisel Ürünler

2003 tarihli Red List'te, sadece sarımsak içeren 8 ürün kayıtlıdır ve bunlardan 5 tanesi sarımsak tozu, sarımsak yağı maseratı ya da farmakolojik olarak aktif bileşiklerinden oluşan ekstrelerdir. Kontrollü klinik çalışmalar, sarımsak tozu ürünlerinin aterosklerozun önlenmesindeki terapötik etkinliğini teyit etmiştir.



Kaynakça

Abramovitz D (1999) Allicin-induced decrease in formation of fatty streaks (atherosclerosis) in mice fed a cholesterol-rich diet. Coronary Artery Disease 10: 515-519.

Adler A), Holub BJ (1997) Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipopro tein concentrations in hypercholesterolemic men. Am j Clin Nutr 65: 445-450.

Auer W, Eiber A, Hertkorn E, Hohfeld E, Kohrle U, Lorenz A, Mader F, Merx W, Otto G, Schmid Otto B, Taubenheim H (1989) Hypertonie und Hyperlipidamie: In leichte-ren Fallen hilft auch Knoblauch. Multizentrische placebokontrollierte Doppelblind-Studie zur lipid- und blut drucksenkenden Wirkung eines Knoblauchpraparates. Der Allgemeinarzt 10: 205-208.

Aydin A, Ersoz G, Tekesin 0, Akcicek E (2000) Garlic oil and Heliobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 95: 563-4.

Barrie SA, Wright JV, Pizzorno JE (1987) Effects of garlic oil on platelet aggregation serum lipids and blood pressure in humans. J Orthomolec Med 2: 15-21.

Beck E, Griinwald J (1993) Allium sativum in der Stufentherapie der Hyperlipidamie. Med Welt 44: 516-520.

Berthold HK, Sudhop T, van Bergmann, K (1998) Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism. JAMA 279: 1900-1902.

Betz E, Weidler R (1989) Die Wirkung von Knoblauchextrakt auf die Atherogenese bei Kaninchen. In: Betz E (Ed) Die Anwendung aktueller Methoden in der Arteriosklerose-Forschung,304-311.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Bode-Boger SM, Boger RH, Schroder EP, Frolich JC (1994) Exercise increases systemic nitric oxide production in men. J Cardio Risk 1: 173-178.

Bordia AK, Verma SK, Vyas AK, Khabya BL, Rathore AS, Bhu N, Bedi HK (1977) Effect of essential oil of onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis 26: 379-386.

Brändle M, Al Makdessi S, Weber RK, Dietz K, Jacob R (1997) Prolongation of life span in hyper tensive rats by dietary interventions.· Effect of garlic and linseed oil. Basic Res Cardiol 92: 223-232

Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, Belz GG (1997) Protective Effect of Chronic Garlic Intake on Elastic Properties of Aorta in the Elderly. Circulation 96 (8): 2649-2655.

Brosche T (1989) Therapeutische Wirkungen einer Knoblauchzubereitung auf den Lipidstatus geriatrischer Probanden. Medwelt 40: 1233-1237.

Brosche T, Platt D (1990) Knoblauch als pflanzlicher Lipidsenker: Neuere Untersuchungen mit einem standardisierten Knoblauchtrockenpulver-Praparat. Fortschr Med 108: 703-706.

Brosche T, Siegers CP,Platt D (1991) Auswirkungen einer Knoblauch-Therapie auf die Cholesterin Biosynthese sowie auf Plasma- und Membranlipide. Med Welt (Suppl 7a): 10-11.

Burnham BF (1995) Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. Plast Recon Surg. 95: 213. Cavallito CJ, Bailey JH (1944) Allicin, the antibacterial principle of Allium sativum. I.Isolation, physical properties and antibacterial action. J Am Chem Soc 66: 1950-1954.

Chandorkar AG, Jain PK (1973) Analysis of hypotensive action of allium sativum (garlic). Indian J Physiol Pharmacol 17: 132-133.

Chang MLW, Johnson MA (1980) Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid syxnthe sis in rats. J Nutr 110: 931-936.

Ciplea AG, Richter KD (1988) The Protective Effect of Allium sativum and Crataegus on Isoprenaline-induced Tissue Necrosis in Rats. Arzneim-Forsch/Drug Res 38 (II): 1583-1592.

Das I, Khan NS, Sooranna SR (1995) Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. Curr Med Res Opin 13: 257-263.

De Santos O, Griinwald J (1993) Effect of garlic powder tablets on blood lipids and blood pressure- a six month placebo controlled double blind study. Br J Clin Res 4: 37-44.

De Santos OS, Johns RA (1995) Effects of garlic powder and garlic oil preparations on blood lipids, blood pressure and well-being. Br J Clin Res 6: 91-100.

El-Sabban, F, Radwan GMH (1997) Influence of garlic compared to aspirin on induced pho tothrombosis in mouse pial microvessels, in vivo. Thrombosis Research 88: 193-203.

Eming SA, Piontek JO, Hunzelmann N, Rasokat H, Scharffetter-Kachanek K (1999) Severe toxic contact dermatitis caused by garlic. Br J Dermatol 141:391-2.

Ernst E (1997) Can Allium vegetable can prevent cancer? Phytomedicine 4: 79-83.

Ernst E, Weihmayr T, Matrai A (1986) Knoblauch plus Diat senkt Serumlipide. Arztliche Praxis 38:1748-1749.

Falleroni AE, Zeiss CR, Levitz D (1981) Occupational asthma secondary to inhalation of garlic dust. J Allergy Clin Immunol 68: 156-160.

Ferne M (2004) Garlic and Onion in Classic Jewish Literature. HerbalGram 2004;61:44-47. Fujiwara M, Itokawa Y, Uchino **H,** Inoue K (1972) Anti-hypercholesterolemic effect of a sulfur containing amino acid, S-methyl-L-cysteine sulfoxide, isolated from cabbage. Experientia 28: 254-255.

Gadkari JV, Joshi VD (1991) Effect of ingestion of raw garlic on serum cholesterol leve, clotting time and fibrinolytic activity in normal subjects. **J** Postgrad Med 37: 128-131.

Gebhardt R (1993) Multiple inhibitory effects of Garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. Lipids 28 (6): 613-619.

Gebhardt R (1995) Amplification of palmitate-induced inhibition of cholesterol biosynthesis in cultured rat hepatocytes by garlic-derived organosulfur compounds. Phytomedicine 2: 29-34. Gebhardt R, Beck **H** (1996) Differential Inhibitory Effects of Garlic-Derived Organosulfur Com pounds on Cholesterol Biosynthesis in Primary Rat Hepatocyte Cultures. Lipids 31: 1269-1276.

Gebhardt R, Beck H, Wagner KG (1994) Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. Biochem Biphys Acta 1213: 57-62.

Graliam Y, Anderson SY, Lang T (1999) Garlic or Jalapeno pepper for treatment of Heliobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 94: 1200-2.

Harenberg J, Giese C, Zimmermann R (1988) Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinol ysis, platelet aggregation and cholesterol in patients with hyperlipoproteinemia. Atheroscle rosis 74: 247-249.

Heikal HA, Kamel SI, Awaad KE, Khalil NF (1972) A study on the dehydration of garlic slices. Agri Res Rev 50: 243-253.

Heinle **H,** Betz E (1994) Effects of Dietary Garlic Supplementation in a Rat Model of Atheroscle rosis. Arzneimittelforschung/Drug Res 44 (1): 614-617.

Holzgartner H, Schmidt U, Kuhn U (1992) Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines Knoblauch pulver-Präparates im Vergleich mit Bezafibrat.Arzneimittelforschung/Drug Res 42: 1473-1477.

lsaacsohn JL, Moser M, Stein EA, Dudley K, Davey JA, Liskow E, Black HR (1998) Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: A multicenter randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 158: 1189-1194.

Isensee H, Rietz B, Jacob R (1993) Cardioprotective Actions of Garlic (Allium sativum) Arzneim Forsch/ Drug Res 43 **(1):** 94-98.

Itokawa Y, Inoue K, Sasagawa S, Fujiwara M (1973) Effect of S- methylcysteine sulfoxide, S-allyl cysteine sulfoxide and related sulfur-containing amino acids on lipid metabolism of experi mental hypercholesterolemic rats. J Nutr 103: 88-92.

Jacob R, Isensee H, Rietz B, Makdessi S, Sweidan H (1993) Cardioprotection by dietary interven tions in animal experiments: Effect of garlic and various dietary oils under the conditions of experimental infarction. Pharm Pharmacol Lett 3: 131-134.

Jacob R, Rhrsam M, Ohkubo T, Rupp **H** (1991) Antihypertensive and kardioprotektive Effekte von Knoblauchpulver (Allium sativum). Med Welt (Suppl 7a): 39-41.

Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, McMahon FG (1993) Can Garlic Reduce levels of Serum Lipids? A Controlled Clinical Study.Am J Med 94: 632-635.

Jain RC (1975) Onion and garlic in experimental cholesterol atherosclerosis in rabbits I.Effect on serum lipids and development of atherosclerosis. Atery 1: 115-125.

Jain RC (1977) Effect of garlic on serum lipids, coagulability and fibrinolytic activity of blood. Am J Clin Nutr 30: 1380-1381.

Kamanna VS, Chandrasekhara N (1984) Hypocholesteremic activity of different fractions of gar lic. Indian J Med Res 79: 580-583.

Kandziora J (1988a) Blutdruck- und lipidsenkende Wirkung eines Knoblauch-Präparates in

Kombination mit einem Diuretikum. Arztliche Forschung 35 (3): 1-8.

Kandziora **J** (1988b) Antihypertensive Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines Knoblauch Präparates. Arztliche Forschung 35 (1): 1-8.

Kiesewetter H, Jung EM, Mrowietz C, Koscielny **J,** Wenzel E (1993a) Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. Eur **J** Clin Pharmacol 45: 333-336.

Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, Koscielny J, Wenzel E (1993b) Effects of garlic coated tablet in peripheral arterial occlusive desease. Clin Invest 71: 383-386.

Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Wenzel E (1993c) Wirkung von Knoblauch (Allium sativum L.), insbesondere rheologische und hlimostaseologische Effekte. Hlimostaseologie 13: 3-12.

Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E (1991) Effect of garlic on throm bocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. Int J Clin Pharm Ther Toxicol 29: 151-155.

Koch HP, Hahn G, Lawson L, Reuter HD, Siegers CP (1996) Garlic - An Introduction to the Therapeutic Applications of Allium sativum. L. Williams & Wilkins, Baltimore.

Konig FK, Schneider B (1986) Knoblauch bessert Durchblutungsstorungen. Arztliche Praxis 38: 344-345.

Koscielny J, KluBendorf D, Latza R, Baumann-Baretti B, Mayer B Siegel G, Kiesewetter H (1999) The anti-atherosclerotic effect of Allium sativum. Atherosclerosis, 144: 237-249.

Kourounakis PN, Rekka EA (1991) Effect on Active Oxygen Species of Alliin and Allium Sativum (Garlic) Powder. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 74: 249-252.

Lachmann G, Lorenz D, Radeck W, Steiper M (1994) Untersuchungen zur Pharmakokinetik der mit 35-S markierten Knoblauchinhaltsstoffe Alliin, Allicin und Vinyldithiine. Arzneimittelfor schung/Drug Res 44: 734-743.

Lash JP, Cardoso LR, Mesler PM, Walczak DA, Pollak R (1998) The effect of garlic on hypercholes terolemia in renal transplant patients. Transplantation Proceedings 30: 189-191.

Lau BHS, Lam F, Wang-Cheng R (1987) Effect of an odor-modified garlic preparation on blood lipids. Nutrition Research 7: 139-149.

Lewin G, Popov I (1994) Antioxidant Effects of Aqueous Garlic Extract 2nd Communication: Inhibition of CU2+-initiated oxidation of low density lipoproteins. Arzneimittel-Forschung/ Drug Research 44(1): 604-607.

Liu L, Yeh YY (2000) Inhibition of cholesterol biosynthesis by organosulfur compounds derived from garlic. Lipids 35: 197-203.

Mader FH, Auer W, Becker W, Bohm W, Brilchert E, Deutsch S (1990) Hyperlipidlimie-Behandlung mit Knoblauch-Dragees. Der Allgemeinarzt 12: 435-440.

Malik ZA, Siddiqui S (1981) Hypotensive effect of freeze-dried garlic (Allium sativum) SAP in dog. JPMA 31: 12-13.

Mand JK, Gupta PP, Soni GL, Singh R (1985) Effect of garlic on experimental atherosclerosis in rab bits. Indian Heart J 37: 183-188.

Mathew PT, Augusti KT (1973) Studies of the effect of allicin (diallyl disulphide-oxide) on alloxan diabetes: Part I - Hypopglycaemic action & enhancement of serum insulin effect & glycogen synthesis. Indian J Biochem Biophys 10: 209-212.

McCrindle BW, Helden E, Conner WT (1998) Garlic extract therapy in children with hypercholes terolemia. Arch Pediatr Adolesc Med 152: 1089-1094.

Nakagawa S, Masamoto K, Sumiyoshi H, Harada H (1984) Acute toxicity test of garlic extract. J Toxicol Sci 9: 57-60.

Neil A, Silagy C (1994) Garlic: its cardio-protective properties. Curr Opinion Lipid 5: 6-10.

Neil A, Silagy C, Lancaster T, Hodgeman J, Moore JW, Jones L, Fowler GH (1996) Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. J Roy Coll Physicians London 30: 329-334.

Orekhof AN, Tertov VV (1997) In vitro effect of garlic powder extract on lipid content in normal and atherosclerotic human aortic cells. Lipids 32: 1055-60.

Orekhow AN, Pivovarova EM, Tertov VV (1996) Garlic powder tablets reduce atherogenicity oflow density lipoprotein. A placebo-controlles double-blind study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 6: 21-31.

Orekhow AN, Tertov VV, Sobenin IA, Pivovarova EM (1995) Direct Antiatherosclerosis-related Effects of Garlic. Ann Med 27: 63-65.

Papageogiou D, Corbet JP, Menezes-Brando F, Pecegueiro M, Benezra C (1983) Allergic: contact dermatitis to garlic (Allium sativum L.) identification of the allergens: the role of mono-, di and trisulfides present in garlic. Arch Dermatol Res 275: 229-234.

Patumray S, Tewit S, Amatyakul S et al. (2000) Coparative effects of garlic and aspirin on diabet ic cardiovascular complications. Drug Delivery 7: 91-96.

Pedraza-Chaverri J, Tapia E, Medina-Campos ON, de los Angeles Granados M, Franco M (1998) Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. Life Sciences 62: 71-n.

Petry JJ (1995) Garlic and postoperative bleeding. Plastic Recon Surg 96: 483-484.

Popov I, Blumstein A, Lewin G (1994) Antioxidant Effects of Aqueous Garlic Extract, ist Communication: Direct detection using the photochemilumin-escence. Arzneimittel Forschung/Drug Research 44 (1): 602-604.

Qureshi AA, Abiurmeileh N, Din ZZ, Elson CE, Burger WC (1983) Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. Lipids i8: 343-348.

Reuter HD (1995) Allium sativum und Allium ursinum: Part 2. Pharmacology and Medicinal Application. Phytomedicine 2: 73-91.

Reuter HD (1996) Therapeutic Effects and Applications of Garlic and its Preparations. In: Koch HP, Hahn G, Lawson L, Reuter HD, Siegers CP (Eds) Garlic - An Introduction to the Therapeu tic Applications of Allium sativum. L.Williams & Wilkins, Baltimore.

Reuter HD, Send! A (1994) Allium sativum und Allium ursinum: Chemistry, Pharmacology and Medical applications. Econo Med Plant Res 6: 56-108.

Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB (1990) Spontaneous Spinal Epidural Hematoma with Associated Platelet Dysfunction from Excessive Garlic Ingestion: A Case Report. Neuro surgery 26: 880-882.

Rotzsch W, Richter V, Rassoul F (1992) Postprandiale Lipamie unter Medikation von Allium sativum. Arzneimittel-Forschung/Drug Res 42 (II): 1223-1227.

Saradeth T, Seidl S, Resch KL, Ernst E (1994) Does garlic alter the lipid pattern in normal volun teers? Phytomedicinel: 183-185.

Schmidt U, Schenk N (1992) Geruchsbildung bei repetierter Einnahme von standardisierten Knoblauchpulver-Dragees Kwai® (LI m) in Abhangigkeit von der Tagesdosis. Wissenschaftli cher Bericht.

Schwartzkopff W, Bimmermann A, Schleicher J (1988) Klinische Studie mit Li 112-Knoblauchdra gees. Wissenschaftlicher Bericht.

Siegel G, Emden J, Schnalke F, Walter A, Riickborn K, Wagner KG (1991) Wirkungen von Knoblauch auf die GefaBregulation. Med Welt (Suppl 7a): 32-34.

Siegel G, Emden J, Wenzel K, Mironneau J, Stock G (1992) Potassium channel activation in vascu lar smooth muscle. In: Frank GB (Ed) Excitation-Contraction Coupling in Skeletal, Cardiac and Smooth Muscle, Plenum Press, New York: 53-72.

Siegel G, KliiBendorf D (2000) The anti-atherosclerotic effect of Allium sativum: Statistics re evaluated. Atherosclerosis 150: 437-8.

Siegel G, Malmsten M, Schneider W, Michel F (2004) The effect of garlic on arteriosclerotic nanoplaque formation and size. Phytomedicine 11, in press

Siegel G, Nuck R, Schnalke F, Michel F (1998) Molecular evidence for phytopharmacological K+ channel opening by garlic in human vascular smooth muscle cell membranes. Phytotherapy Research 12: 149-151.

Siegel G, Walter A, Engel S, Walper A, Michel F (1999) Pleiotrope Wirkungen von Knoblauch. Wiener Med Wschr 149.217-224.

Siegers P, Robke A, Pentz R (1999) Effects of garlic preparations on superoxide production by phorbol ester activated granulocytes. Phytomedicine 6: 13-16.

Silagy C, Neil A (1994) A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. J Hypertension 12:463-468.

Silagy C, Neil A (1994) Garlic as a lipid lowering agent - a meta-analysis. J R Coll Physicians 28(1): 2-8.

Simons LA, Balasubramaniam S, von Konigsmark M, Parfitt A, Simons J, Peters W (1995) On the effect of garlic on plasma lipids and lipoproteins in mild hypercholesterolaemia. Atheroscle rosis 113: 219-225.

Sivam GP (2001) Protection against *Heliobacter pylori* and other bacterial infections by garlic. J Nutr i31:1106S-1108S.

Stevinson C, Pittler MH, Ernst E (2000) Garlic for treating hypercholesterolemia. Ann Intern Med 133: 420-9.

Sunter WH (1991) Warfarin and garlic. Pharm J 246: 722.

Superko R, Krauss RM (2000) Garlic powder, effect on plasma lipids, postprandial lipemia, low density lipoprotein particle size, high-density lipoprotein subclass distribution and lipopro tein(a). JACC 35: 321-6.

Tiiriik B, Belagyi J, Rietz B, Jakob R (1994) Effectiveness of Garlic on the Radical Activity in Radical Generating Systems. Arzneimittelforschung/Drug Research 44(I): 608-611.

Vorberg G, Schneider B (1990) Therapie mit Knoblauch: Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. Natur- und Ganzheitsmedizin 3: 2-6.

Walper A, Rassoul F, Purschwitz K, Schulz V (1994) Effizienz einer Diatempfehlung und einer zusatzlichen Phytotherapie mit Allium sativum bei leichter bis maBiger Hypercholesterin amie.Medwelt 45: 327-332.

Warshafsky S, Kamer RS, Sivak L (1993) Effect of garlic on total serum cholesterol. Ann Inter Med 119: 599-605.

Zacharias NT, Sebastian KL, Philip B, Augusti KT (1980) Hypoglycemic and Hypolipidaemic Effects of Garlic in Sucrose fed Rabbits. Ind J Physiol Pharmac 24: 151-154.

Zhao F,Chen H, Shen Y, Liu z, Chen Y, Sun X, Cheng G, Lang L (1983) Study of synthetic allicin on the prevention and treatment of atherosclerosis .Chem Abst 98: 209.844.

Zimmermann W, Zimmermann B (1990) Senkung erhiihter Blutfette durch ein Knoblauch-Pra parat: Offene Studie an stationaren Patienten. Der Bayerische Internist 10: 40-43

3.3.2 Periferik Arter Oklüziv Hastalığı için *Ginkgo* Ekstresi

1994 tarihli Komisyon E monografında, *Gingko biloba* yaprağından elde edilmiş sadece iki ekstre (ortalama bitki/ekstre oranı 50:1 olan aseton ve su ekstreleri) terapötik kullanım için önerilmektedir. Bu ekstreler, teknik literatürde (Dr. Willmar Schwabe GmbH tarafından üretilen) EGb 761 ve (Lichtwer Pharma AG tarafından üretilen) LI 1370 olarak belirlenmiştir. Bu *Ginkgo* ekstrelerinin tarihi, eczacılıktaki kullanımı, farmakolojisi ve klinik yönleri ile ilgili detaylar Bölüm 2.1'de sunulmuştur. Periferik arter oklüziv hastalığının (PAOD) semptomatik tedavisinde kullanımları burada ele alınmaktadır.

1994 E Komisyonu monografı, standardize *Ginkgo* ekstrelerinin PAOD tedavisinde "Fontaine II. aşamada periferik arter oklüziv hastalığında ağrısız yürüme mesafesinin iyileştirilmesi (aralıklı topallama), özel yürüme egzersizi" için endike olduğunu rapor etmiştir (Blumenthal ve ark., 1998).

Genel olarak, evre II PAOD'lu hastaların ağrısız yürüme mesafesi 30-300 m arasındadır. Bu sınıra ulaşıldığında, bacak kaslarındaki oksijen açığı ağrının başlamasına ve aralıklı topallamaya neden olur. Cerrahi çözüme (geniş damarların stenozlu bölümlerinin yeniden açılması ya da bypass edilmesi) uygun olmayan vakalarda yürüyüş egzersizi odaklı fizik tedavi en etkin terapötik önlemdir. Bu egzersizin periferik arter hastalığına olan katkıları temel olarak kolateral arterlerin çaplarının genişletilmesine ve metabolik aktiviteyi arttırmasına, başka bir deyişle oksijen kullanımını iyileştirmek için intraselüler mitokondri yoğunluğunu arttırmasına ve kapillarizasyonu desteklemesine dayanmaktadır.

Kan akışını arttıran farmakolojik ajanlar genellikle kanın reolojik özelliklerini geliştirerek etki gösterirler. *Gingko* ekstrelerinin bu tür etkiler yaptığı bilinmektedir (Bkz. Böl. 2.1.5). *Ginkgo* ekstrelerinin farmakolojik etki profili, PAOD'un semptomatik tedavisinde yararlı olacağını düşündürmektedir.

Bugüne kadar *Ginkgo* ekstrelerinin Fontaine evre II periferik arter hastalığına sahip hastalarda terapötik etkinliğini inceleyen, 16 adet çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu randomize, plasebo kontrollü ve çift kör tasarımlı klinik çalışmalardır. Bu çalışmalar 2 ila 6 haftalık alıştırma aşamasıyla başlar ve bunu 3 ila 6 aylık *Ginkgo* ekstresi (120-160 mg/gün) ile tedavi takip eder. 1994 yılının Temmuz ayına kadar, bu çalışmaların çoğu Komisyon E ve danışmanları tarafından Komisyon monografının hazırlanması için değerlendirilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmaların dördünde, *Ginkgo* tedavisi ile ağrısız yürüme mesafesinde elde edilen artışın hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Komisyon E monografının temelini oluşturan daha eski çalışmalar iki meta analizde derlenmiş ve yayımlanmıştır (Schneider, 1992; Letzel ve Schoop, 1992). En önemli çalışmalara ait makaleler Tablo 3.10'da özetlenmektedir. Özgün bir sonuç ise Şekil 3.16'da grafik olarak gösterilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmaların çoğu, *Gingko* tedavisinin bir sonucu olarak yürüme mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı ve terapötik olarak alakalı kazanımlar göstermiştir. Standardize *Gingko* ekstresinin etkinliği, aralıklı topallama tedavisinde sentetik ilaçların etkinliği ile karşılaştırılabilir düzeydedir (Letzel ve Schoop,1992). *Ginkgo* preparatlarının sentetik ilaçlara olan üstünlüğü daha iyi düzeydeki toleranslarıdır (Bkz. Tablo 2.3). 8 adet *Ginkgo* çalışmasının (Pittler ve Ernst, 2000) ve 52 adet terapötik çalışmanın sonuçlarından elde edilen iki meta-analiz, aralıklı topallama tedavisinde kullanılan tüm ilaçlara göre (Moher ve ark., 2000) *Ginkgo* ekstrelerinin PAOD'nın tedavisinde plaseboya göre üstünlüğünü doğrulamaktadır.

Tıbbi Bitkisel Ürünler

Bkz. 2.1.9.

3.3.3 Anti-aterosklerotik Özelliği Olan Diğer Bitkiler

1986 tarihli Komisyon E monografı, sarımsak gibi soğanın (*Allium cepa*) da "yaşa bağlı vasküler değişimlerin (başka bir deyişle aterosklerozun) önlenmesinde" yararlı olduğunu ifade etmektedir. Ancak sarımsaktan anlamlı bir şekilde daha yüksek dozlarda alınması gerekmektedir ve Komisyon günlük doz olarak ortalama 50 g taze *Allium cepa* soğanı ya da 20 g kurutulmuş bitki kullanımı önermektedir. Soğanın antibakteriyel, lipit seviyelerini düşürücü, antihipertansif ve platelet agregasyonunu inhibe edici özellikleri olduğu bilinmektedir.

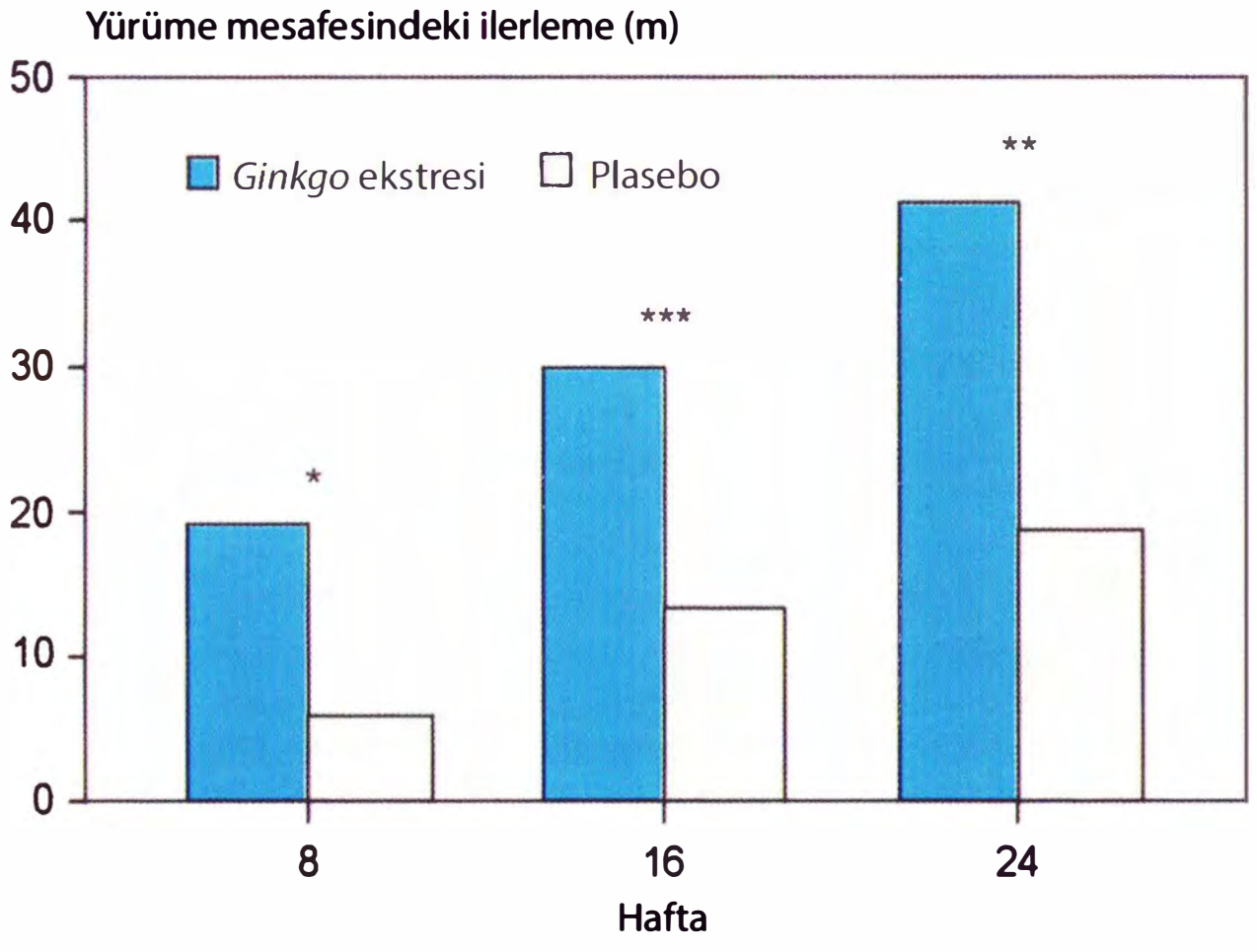
Allium cepa soğanının kimyası sarımsağa benzer. Sarımsaktaki alliin yerine soğanda sistein sülfoksitin metil ve propil bileşikleri bulunur. Bu kimyasallar fermantasyon ile lakrimasyona neden olduğu bilinen gözü tahriş eden bileşiklere (sepaenler) dönüşürler. Bir çalışmada, yağlı bir öğünün neden olduğu fibrinolitik aktivitedeki azalma soğan ile beslenen deneklerde artmıştır (Menon ve ark., 1968). Soğan tüketiminin platelet agregasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (Baghurst ve ark.,1977). Daha yakın dönemde soğanın etkilerine ilişkin, sarımsakla karşılaştırılabilecek sayıda yapılmış plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 3.10.

Fontaine evre II periferik arter oklüziv rahatsızlığı olan hastalarda standardize *Ginkgo* ekstresinin etkinliğine ilişkin randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalar.

İlk yazar, yıl	Hasta sayısı	Doz (mg/gün)	Tedavi süresi (ay)	Yürüme mesafesi testi, koşulları, plaseboya karşı *Ginkgo* grubu sonuçlarının anlamlılığı
Bauer, 1984	**80**	**120**	**3**	**%10 değişim,3 km/sa,****
Bulling, 1991	35	160	6	%10 değişim,3 km/sa,**
Blume, 1996	**60**	**120**	**6**	**%12 değişim,3 km/sa,*****
Schoop, 1997	222	120	6	%12 değişim,3 km/sa,nsf[*1]
Peters, 1998	**111**	**120**	**6**	**%12 değişim,3 km/sa,***
Diğer	11 (0.5%)	27 (1.3 %)	16(0.8%)	%12 değişim,3 km/sa,***

* = $p < 0.05$;** = $p < 0.01$;*** = $p < 0.001$. [1]75m üzeri gezinmesiz yürüme mesafesi alt grubunda anlamlı farklılık



Şekil 3.15. ▲ Standardize *Ginkgo* ekstresi ile 24 hafta tedavi gören periferik arter oklüziv hastalarında ağrısız yürüme mesafesindeki artışın plasebo ile karşılaştırılması (Peters ve ark.,1998).

Fosfolipitler, %73-79 oranında fosfatidilkolin içeren zenginleştirilmiş soya fasülyesi ekstrelerinden elde edilirler. 1994 tarihli Komisyon E monografı, bu fosfolipit ekstresinin sadece diyetle ya da diğer farmakolojik olmayan önlemlerle (örn., egzersiz ve kilo kaybı) yeterince yönetilemeyen vakalarda hiperkolesteroleminin hafif formlarının tedavisi için faydalı olduğunu belirtmektedir. Ayrıca soya fasulyesi fosfolipitleri birçok deneysel akut toksik karaciğer hasarı (örn., etanol, karbon tetraklorür ya da galaktozamin kaynaklı) modelinde hepatoprotektif etkiler göstermiştir. Oral yoldan uygulanan fosfolipitlerin farma-

kokinetikleri deney hayvanlarında radyoaktif işaretli maddelerle incelenmiştir. Fosfolipitin halen bağırsakta iken lizofosfatidilkoline hidroliz olduğu ve daha çok bu formda emildiği gösterilmiştir. Plazmada dolaşan fosfatidilkolinin çoğu albümine bağlanır. Soya fosfolipitlerine ait metabolitlerin çoğunun birkaç saat içinde endojen fosfolipitlere dahil olması muhtemeldir. Monograf hazırlanırken 32 adet klinik çalışma incelenmiştir, bunların 9 tanesi hiperlipoproteinemisi olan hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalardır. Plasebo kontrollü 9 çalışmanın 4 tanesinde total kolesterolde düşüş (başlangıçtaki değerlerin %7-19'u kadar) olduğunu bildirilmiştir. 3 çalışmada ise LDL kolesterolde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir. Trigliseritler ve HDL kolesterol seviyeleri fosfolipit uygulamasından etkilenmemiştir. Bu çalışmalarda günlük 1-3 g dozda fosfolipit kullanılmıştır. Lipostabil 300 fort® uygun bir ticari ürün örneğidir.

3 hafta boyunca günde yaklaşık 100 g tüketilen yulaf kepeğinin (*Avena sativa*) total kolesterolü %13 oranında düşürdüğü bulunmuştur (Gold ve Davidson, 1988). Aynı günlük dozun 14 hafta boyunca kullanıldığı benzer bir çalışmada, LDL kolesterolde %21'lik bir düşüş ile birlikte total kolesterolde %16'lık düşüş görülmüştür (Fischer ve ark., 1991). Görünüşe göre, yulaf kepeğinin kolesterol düşürücü etkisi jel oluşturan diyet lifi içeriğine dayanmaktadır; buğday kepeği ise bu etkiyi yaratmaz.

Hint guar bitkisinden (*Cyamopsis tetragonolobus*) elde edilen bir polisakkarit deposu olan guar zamkı, günlük 15 g dozda alındığında kolesterol seviyesini %6-8, trigliserit seviyesini ise %13-17 oranında düşürmüştür. Yulaf kepeğinde olduğu gibi, bu etki, esas olarak karaciğerden salgılanan kolesterolün emilemeyen kütleye bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Lipit düşürücü etkileri sayesinde her iki diyet lif kaynağı da aterosklerozun sekonder profilaksisinde yararlı olabilir (Fischer ve ark., 1991).

3454 Hollanda vatandaşı üzerinde gerçekleştirilen prospektif epidemiyolojik bir çalışmanın sonucunda, günde ortalama 250-400 ml siyah çay içmenin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. İstatistiksel açıdan, iskemik kalp hastalığı riskinin, siyah çay içmeyenlere kıyasla %40 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Geleijnse ve ark., 1999).

3.3.3.1 Kırmızı Maya Pirinci

Kırmızı maya pirinci, pirinç (*Oryza sativa*) üzerinde yetişen *Monascus purpureus* Went mantarı ve fermentasyon sonucunda ortaya çıkan, %0.4 oranında 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü (temel olarak monakolin K) içerecek şekilde standardize edilen üründen oluşur. Bu karışım aynı zamanda yağ asitleri, proteinler, vitaminler, mineraller ve pigmentler de içerir. ABD'de ilk olarak Colestin® markası ile piyasaya çıkmıştır, ancak günümüzde birkaç taklit ürünü de bulunmaktadır. Kırmızı maya pirincinin Çin'deki kullanımı ilk olarak Tang Hanedanı (MS 800) dönemindedir. Tıbbi amaçlarla kullanımının yanı sıra pirinç şarabı yapımında ve gıdalar için lezzetli bir koruyucu ve renklendirici olarak da kullanılmaktadır.

Kırmızı maya pirincinin hiperlipoproteinemi tedavisindeki yararı, öncelikli olarak standardize üründe miktarı %0.2 olan ve mevinolin ya da lovastatin olarak da bilinen monakolin K'ya dayanmaktadır. Daha az miktarlarda 8 adet daha monakolin türevi bulunmaktadır. Bu bileşikler, endojen kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir.

Çin'de gerçekleştirilen 17 klinik çalışma (8 kontrollü ve 9 açık), kırmızı maya pirincinin kandaki lipit seviyesini düşürmek için kullanımını desteklemektedir. 1995 yılında yapılan bir çalışmada, günlük 1.2 g dozda 13.5 mg toplam monakolin içeren bir ürünle 8 hafta tedavi edilen 324 hiperkolesterolemik hastanın serum kolesterol seviyelerinin, ortalama %23 ve triaçilgliserol seviyelerinin ise %36.5 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, HDL kolesterol düzeyleri ise %19.6 oranında yükselmiştir (Wang ve ark., 1995).

1996 yılında yapılan benzer bir çalışmada da, günlük 10-13 mg total monakolin alan 101 deneğin total kolesterol seviyesinin ortalama %19.5, triaçilgliserol seviyesinin ise %36.1 oranında azaldığı belirlenmiştir. HDL kolesterol konsantrasyonu ise %16.7 oranında yükselmiştir (Shen ve ark., 1996).

Sonraları, ABD'de hiperlipidemili 83 hasta üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü, randomize, prospektif olarak tasarlanmış olan 12 haftalık bir klinik çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır (Heber ve ark. 1999).

Deneklerden, enerjilerinin %30'unu yağdan, ve günlük < %10 doymuş yağ ve < 300 mg kolesterol alacakları bir diyet ile beslenmeleri istenmiştir. Total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri 8, 9, 11 ve 12'nci haftalarda ölçülmüştür.

8 hafta sonunda tedavi grubunda total kolesterol seviyeleri ortalama 254 ± 36 mg/dL'den 208 ± 31 mg/dL'ye düşmüştür. LDL kolesterol ve total triaçilgliserol seviyelerinde de anlamlı düşüşler görülmüş, ancak bu düşüş HDL kolesterol seviyeleri için tespit edilememiştir. Plasebo grubunda bu parametrelerde hiçbir anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Kırmızı maya pirinci kullanımına bağlı herhangi bir advers etki bildirilmemiş, incelenen deneklerin karaciğer ya da böbrek fonksiyon testlerinden de olumsuz bir sonuç rapor edilmemiştir.

Kırmızı maya pirincinin kan lipid seviyelerinin azaltılmasındaki etkinliği, temel aktif bileşiği olan monakolin K'nın ABD'de Lovastatin® adı altında onaylanmış bir reçeteli ilaç olması nedeniyle şaşırtıcı değildir. Her ne kadar ABD'de kırmızı maya pirinci üzerinde gerçekleştirilen klinik deneylerde advers etkiler görülmese de diğer çalışmalarda gastrit, abdominal rahatsızlık ve karaciğer enzimlerinin düzeylerinde artış meydana geldiğine dair bildirimler mevcuttur. Lovastatin® kas ağrısı, hassasiyet ve halsizlik şikayetleri ile ilişkilendirilmiştir, bu nedenle bu advers etkiler kırmızı maya pirinci kullanımı ile de ortaya çıkabilir. Kırmızı maya pirinci karaciğer hastalığı olan kişiler, hamile kadınlar veya 18 yaş altındaki bireyler tarafından kullanılmamalıdır.

Sağlıklı kan lipit seviyelerini koruyabilmek için ürünün önerilen dozu; günde iki kere yemeklerle birlikte alınacak 2 x 600 mg kapsüldür. Özellikle de 200-239 mg/dL arası orta seviyede yüksek kolesterolü olan yetişkinler için önerilmektedir.

Kırmızı maya pirincindeki aktif bileşiklerden biri olan monakolin K, reçeteli ilaç olan Lovastatin® ile kimyasal olarak özdeş olduğu için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 1998 yılında, bu ürünün onaylanmamış bir ilaç olduğunu ilan etmiş ve ithalatını yasaklamıştır. Orijinal kırmızı maya pirinci preparatı Cholestin®'in üreticisi olan Pharmanex kararı temyize götürmüş ve 1998 Haziran'ında Utah Eyaleti federal hakimi ürünün, 1994 tarihli Gıda Destekleri Sağlık ve Eğitim Yasası'ndaki (The Dietary Supplement Health and Education Act) tanıma göre bir ilaç değil gıda desteği (gıda) olduğuna karar vermiştir (Skinner, 1998). Daha sonra FDA bu karara itiraz etmiştir. Fakat, süreç devam ederken şu anda kırmızı maya pirinci halen gıda desteği olarak piyasada satılmaktadır. ABD'de satılan tüm bitkisel ürünler içerisinde FDA'nın aktif bileşenleri bu kadar detaylı şekilde çalışılmış ve güvenli

ve etkili olduğu kanıtlanmış olan bir ürünün yasallığına defalarca itiraz etmesi de oldukça ironiktir.



Kaynakça (3.3.2 ve 3.3.3 için)

Baghurst KI, Raj Ml, Truswell AS (1977) Onions and platelet aggregation. Lancet 101: 1051.

Bauer U (1984) Six-month double-blind randomised clinical trial of Ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. Arzneim-Forsch/Drug Res 34: 716-720.

Blume J, Kieser M, Holscher U (1996) Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei austrainierten Patienten mit Claudicatio inter mittens. VASA 25: 265-274.

Blume J, Kieser M, IIolscher U(1998) Randomisicrtc placcbokontrolliertc Doppclblindstudie zum Na chweis der klinischen Wirksamkeit von EGb 761 bei Patienten mit peripherer arterieller VerschluBkrankheit im Stadium Ilb nach Fontaine. Fortschritte der Medizin 116: 137-43.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Bulling G, von Bary S (1991) Behandlung der chronischen peripheren arteriellen VerschluBkrank heit mit physikalischem Training und Ginkgo-biloba-Extrakt 761. Med Welt 42: 702-708.

Fischer S, Berg A, Keul J, Leitzmann C (1991) EinfluB einer ballaststoffangereicherten Kost auf die Ernahrungsgewohnheiten und die Blutfettwerte bei Hypercholesterinamikern. Aktuelle Er nahrungsmedizin 16: 303-309.

Geleijnse JM, Launer LJ, Hoffmann A et al. (1999) Tea flavanoids may protect against atherosclc rosis. The Rotterdam Study.Arch Intern Med 159: 2170-4.

Gold KK, Davidson DM (1988) Oat bran as a cholesterol-reducing dietary adjunct in an young healthy population. West J Med 148: 299-302.

Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VLW (1999) Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. Am J Clin Nutr 69: 231-236.

Letzel H, Schoop E (1992) Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761 und Pentoxifyllin bei Claudicatio inter mittens. VASA 21: 403-410.

Menon IS, Kendal RY, Dewar HA, Newell DJ (1968) Effects of onion on blood fibrinolytic activity. Brit Med J 3: 351.

Moher D, Pham B, Ausejo M, et al. (2000) Pharmacological management of intermittent claudica tion. A meta-analysis of randomised trials. Drugs 59: 1557-70.

Peters H, Kieser M, Holscher U (1998) Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 7610n intermittent claudication - a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. VASA 27: 106-110.0.

Pittler MH, Ernst E (2000) *Ginkgo biloba* extract for the treatment of intermittent claudication. A metaanalysis of randomised trials. Am J Med 108: 276-81.

Schneider B (1992) Ginkgo-biloba-Extrakt bei peripheren arteriellen VerschluBkrankheiten. Arzneim Forsch/Drug Res 42: 428-436.

Schoop W (1997) Klinische Priifung mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei Patienten mit peripherer arterieller VerschluBkrankheit im Stadium IIb nach Fontaine im Vergleich zu Placebo. VASA 26: 160.

Shen Z, Yu P, Su M, Chi J, Zhou Y, Zhu X, Yang C, He C (1996) A prospective study on Zhitai capsule in the treatment of primary hyperlipidemia. Nat Med J China 76: 156-157.

Skinner W (1988) Cholestin declared dietary supplement and FDA enjoined. Nat Med Law 2(1): 1,6.

Wang J, Su M, Lu Z, Kou W, Chi J, Yu P, Wang W (1995) Clinical trial of extract of *Monascus pur pureus* (red yeast) in the treatment of hyperlipidemia. Clin J Exp Ther Prep Chin Med 12: 1-5.

3.4 Kronik Venöz Yetmezlik

Kronik venöz yetmezlik, alt ekstremitelerdeki perforan venlerin veya derin venlerin kalıcı yetersizliği ya da tıkanıklığından kaynaklanan sendroma verilen isimdir. Semptomlar, venöz dolaşım bozukluğunun ve ilişkili metabolik sürecin bozulmasının süresi ve şiddetine bağlı olarak ödem, siyanoz ya da dermatosklerozdan atrofik cilt değişimi ve bacakta ülserasyona kadar farklılık göstermektedir. Kronik venöz yetmezlik şiddet derecesine göre üç evreye ayrılmaktadır (Marshall ve Loew, 1994).

Vasküler cerrahi şeklindeki nedensel tedavi, hastaların sadece küçük bir yüzdesi için mümkündür. Konservatif tedavi seçenekleri ise elastik kompresyon (varis çorabı) ve venöz tedavi de denilen semptomatik farmakoterapiden oluşur.

Venöz bozuklukların tedavisinde kullanılan bitkiler üzerinde yapılan farmakolojik ve klinik çalışmaların çoğu, atkestanesi ekstrelerine ve içerdikleri essine odaklanmıştır. Bu ekstrenin ve essin'in antieksudatif ve antiödematöz etkiler gösterdikleri kılcal damarlara kıyasla, venler ve venüller üzerindeki etkilerinin daha az olduğu belirtilmektedir. Ticari ürünlerin kalitesi ise büyük ölçüde değişir ve bazıları sadece aktif antieksudatif etkili bileşikleri içermektedir. Bitkisel kaynaklı venöz ilaçların kalitesindeki bu değişkenlik, klinik etkinliklerindeki tartışmaların sebeplerindendir.Kontrollü klinik çalışmalarda güvenlik ve etkinliğin kanıtlanması, hasta değerlendirmesi ve takibinde farklı bir yaklaşım gerektirmektedir. Enstrümental tanı teknikleri; Doppler ve çift yönlü tarama, flebo dinamometri ve venöz oklüzyon pletismografisi gibi daha genel yöntemler veya farmakolojik etkiyi belirleyebilecek volumetri gibi daha özelleşmiş yöntemleri içerebilmektedir. Farmakolojik tedavi fonksiyonel vasküler değişiklikleri etkileyebilmesine karşın patoanatomik değişimleri tersine çeviremediği için klinik etkinlik kanıtının; kapiller geçirgenliği belirleyebilecek venöz oklüzyon pletismografik gibi tekniklerle belirlenmesi gerekmektedir. Deneklerin şikâyetlerinin takibine önem verilmelidir. Yorgun ve ağır (şiş ve ağrılı) bacaklar, gergin veya patlayacakmış gibi hissetme şikâyetleri bir ruh hali bozukluğu değil patolojik öneme sahip semptomlardır. Eğer enstrümental tanı tekniklerinin yanı sıra klinik takip bitkisel tedaviye olumlu yanıt veriyorsa, bu preparatların alt ekstremite venöz bozukluklarının tedavisi için önemli olabileceği düşünülmelidir (Marshall ve Loew, 1994).

3.4.1 Atkestanesi Tohumu Ekstresi

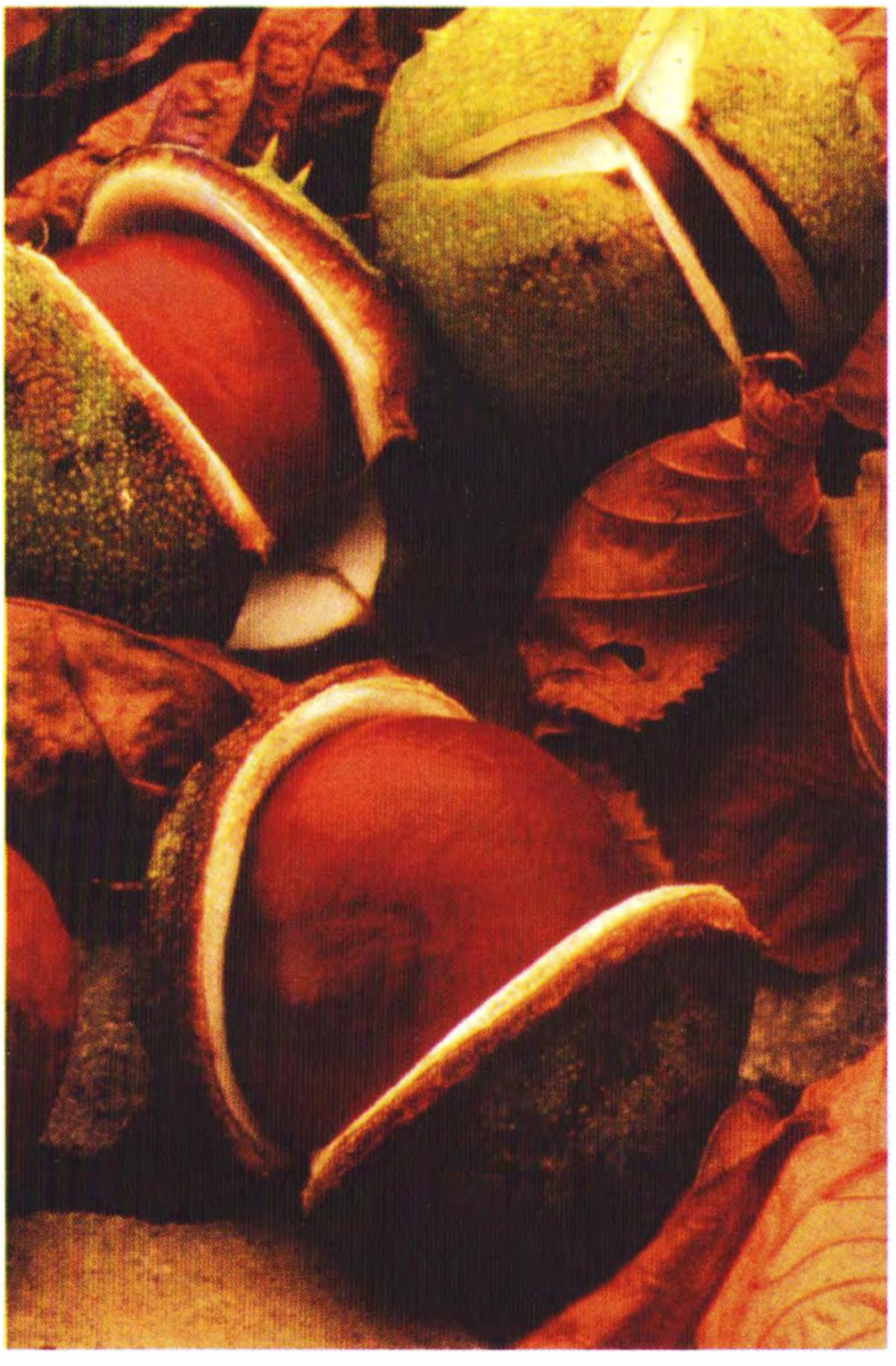
3.4.1.1 Giriş

Atkestanesi, *Aesculus hippocastanum* (Hippocastanaceae familyası) Ortadoğu'dan Kuzey Avrupa'ya on altıncı asırda gelmiştir. Atkestanesi tohumlarından elde edilen ekstreler 1800'lerin başında Fransa'da tedavi edici amaçlı olarak kullanılmıştır. 1896 ile 1909 yılları arasında Fransız araştırmacılar tarafından yayımlanmış bazı çalışmalar, bu ekstrelerle hemoroidal rahatsızlıklarda başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. O dönemde bile aktif bileşiklerin, saponin sınıfı glikozitler olduğu düşünülmüştür (Hitzenberger, 1989).

3.4.1.2 Drog ve Ekstre

Alman Farmakopesi (DAB 1996) ham droğu, atkestanesi bitkisinin kurutulmuş tohumları şeklinde tarif etmektedir (Şek. 3.17). Bitkinin diğer bölümlerinden (yaprak ve kabuk) elde edilen preparatlar da tıbbi olarak kullanılmaktadır, ancak etkinlikleri yeterli şekilde kanıtlanmamıştır. Basit olması açısından buradan sonrasında atkestanesi tohumlarından elde edilen ekstre yerine atkestanesi ekstresi terimi kullanılacaktır.

Tamamen olgunlaşmış tohumlar ince bir katman halinde iyi havalandırılan bir alana yayılarak ön kurutma işlemine tabi tutulur. Daha sonra açılarak bölünür ve %3-5 saponin içeren toz halde ham drog elde etmek için hızlı bir şekilde 60°C sıcaklıkta kurutulurlar. Su ve alkol karışımlarına dekstrin eklenerek hazırlanan toz ekstreler, essin üzerinden hesaplanan %16-20 (ağırlık/ağırlık) triterpen glikozit içeriğine sahip olacak şekilde standardize edilirler.



Şekil 3.17. ▶ Atkestanesi *(Aesculus hippocastanum)*, meyvelerinin açılmasıyla tohumlar çıkıyor.

3.4.1.3 Essin'in Kimyası ve Farmakokinetiği

Essin, atkestanesi ekstresinin temel aktif bileşiği olarak kabul edilir ve izole edilmiş essin uygulamada klinik etkinlik göstermiştir (Fink Serralde ve ark., 1975). Atkestanesi tohumundaki triterpen saponinler, kompleks bir saponin karışımı oluştururlar. Bu karışımın kristalize olma eğilimindeki kısmına β-essin adı verilir ve birçok glikozitin karışımıdır. β-essin'in içerdiği bu glikozitler iki aglikondan oluşmaktadır. Essin suda tamamen çözünür ancak yağlı çözücülerde çözünürlüğü zayıftır. Glikozit teşhisinde 1966 yılında geliştirilen ve farmasötik amaçlar için küçük modifikasyonlar yapılmış olan bir yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntem triterpen glikozitlerin demir klorür ile renk vermesi prensibine dayanır.

Oral olarak uygulanan essin ya düşük miktarda emilir ya da ciddi bir ilk geçiş etkisine maruz kalır. İntravenöz uygulama ile kıyaslandığında relatif biyoyararlanımı %1'in altındadır. Emilim yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat, eliminasyon yarılanma ömrü ise yaklaşık 20 saattir.

Kapsül şeklinde yaklaşık 50 mg essin (marka adı Venostasin® retard) alan deneklerde kapsülün alınmasından 2-3 saat sonra maksimum plazma düzeyleri yaklaşık 20-30 ng/mL olarak ölçülmüştür (Hänsel ve ark., 1992).

Atkestanesi ekstrelerinin çeşitli galenik preparatlarının biyoeşdeğerlik ölçümleri, 48 sağlıklı denek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Essin'in plazma konsantrasyonlarını ölçmek için spesifik antikorlar kullanılmıştır. Tek dozunda 100 mg essin içeren atkestanesi ekstresi preparatlarının alımından sonra, maksimum plazma seviyesi yaklaşık 15 ng/mL olarak ölçülmüştür. Maksimum plazma seviyelerine, ekstrenin oral alımından yaklaşık 3 saat sonra ulaşılmış ve ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ise yaklaşık 20 saat olarak bulunmuştur. Essin'in plazma düzeylerindeki ciddi değişkenliğe dayanarak, araştırmacılar tek doz alan deneklerde bir referans ilaca biyoeşdeğerlik gösterememiştir. Ancak 6 gün boyunca ekstre alan deneklerde bunu yapabilmişlerdir (kararlı durum seviyelerinin karşılaştırılması) (Biber ve ark., 1996).

3.4.1.4 Farmakoloji

Hayvan modellerindeki çalışmalar (sıçan pençe ödemi), atkestanesi ekstresinin, essin içermeyen atkestanesi ekstresi kullanılmasına kıyasla 100 kat daha aktif olduğunu ortaya koymuştur (Lorenz ve Marek, 1960). Atkestanesi ekstresinin enflamatuvar ve staza bağlı ödemde antieksudatif özelliklerinden essin'in sorumlu olduğu defalarca doğrulanmıştır (Hitzenberger, 1989).

Birçok araştırmacı atkestanesi ekstresinin, izole damarların tonusunu arttırdığını göstermiştir (Annoni ve ark., 1979; Lock, 1974; Longiave ve ark., 1978). Bu etki fentolamin tarafından bloke edilmemiştir, bu sonuç etkinin α-adrenerjik reseptörler üzerinden gerçekleşmediğini kanıtlamıştır. Fakat bugüne kadar atkestanesinin venöz yetmezliği olan hastalardaki venöz kapasiteyi anlamlı şekilde etkileyebildiğine dair bir kanıt elde edilememiştir (Rudofsky ve ark., 1986; Eisler ve ark., 1986).

3.4.1.5 Toksikoloji

Atkestanesi ekstresi ve essin çeşitli hayvan türlerinde (fare, sıçan, kobay, tavşan ve köpek), akut toksisite yönünden test edilmiştir. "Toksik etki yok" diye ifade edilen doz, hastalarda kullanım için önerilen terapötik dozun yaklaşık 8 kat üstündedir. Kronik toksisite testle-

rinde (sıçanlar ve köpeklerde 34 hafta), herhangi bir kümülatif toksik etki ya da embriyotoksik veya teratojenik etki kanıtına rastlanmamıştır. Hayvan çalışmalarında elde edilen sonuçlar, insanlarda onlarca yıldır kullanımına karşın aşırı dozdan kaynaklı herhangi bir zararlı etki gözlenmemesini de desteklemiştir. Mutajenite ya da karsinojeniteye dair herhangi bir çalışma yayımlanmamıştır (Hänsel ve ark., 1992).

3.4.1.6. Denekler ve Hastalardaki Etki ve Etkinlikler

3.4.1.6.1 Sağlıklı Deneklerdeki Çalışmalar

Pauschinger (1987) standardize atkestanesi ekstresinin (600 mg'lık tek doz) kapiller damar geçirgenliği üzerindeki etkilerini 12 sağlıklı denek üzerinde çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirmiştir. Araştırılan parametreler; venöz oklüzyon pletismografi ile ölçülen filtrasyon katsayısı ve vasküler kapasite'dir. Her iki parametre de plasebo grubunda değişmeden kalmış, ekstre kullanan deneklerde vasküler kapasite ve filtrasyon katsayısında düşüş gözlenmiştir.

Sağlıklı denekler üzerinde gerçekleştirilen farmakolojik çalışmalardan birisi de uzun mesafe uçuşu sonrasında 19 denekte ayak bileği ve ayak ödemi gelişimine dair Marshall ve arkadaşları (1987) tarafından gerçekleştirilen çift kör klinik çalışmadır. Araştırmacılar, 600 mg atkestanesi ekstresini uçuş öncesinde profilaktik doz olarak kullanan deneklerde anlamlı şekilde ödemin azaldığını belirtmişlerdir.

3.4.1.6.2 Hastalar Üzerinde Yapılan Klinik Çalışmalar

Kronik venöz yetmezliği olan hastalar üzerinde terapötik etkinliği değerlendirmek için standardize atkestanesi ekstresi ile 7 tane plasebo kontrollü çift kör klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Tablo 3.11'de listelenen bu çalışmalarda toplam 558 hasta yer almıştır. Tüm çalışmalarda, 100 mg/gün essin'e eşdeğer yaklaşık 600 mg atkestanesi ekstresi kullanılmıştır. Bunların çoğu her hastanın hem ekstre hem de plaseboyu ayrı tedavi şekli olarak kullandığı çapraz klinik tasarımlardır.Çift kör tasarıma rağmen, Alter (1973) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın değeri önemli metodolojik ve istatistiksel yetersizlikleri nedeniyle sınırlı bulunmuştur. Birbiri ardına Neiss ve arkadaşları (1976) ve Friedrich ve arkadaşları (1978) tarafından yapılan çalışmalar oldukça ilgi çekmiştir. Her iki çalışmada benzer şekilde tasarlanmıştır ve her ikisi de tipik olarak kronik venöz yetmezlikle ilişkilendirilen semptomların şiddetini derecelendirmede 0-3 arası puanlanan bir ölçek kullanmıştır. İstatistiksel anlamlılığı değerlendirmek için 4 alanlı bir test kullanılmıştır. Plasebo alan hastalarla kıyaslandığında atkestanesi ekstresi alan hastalarda semptomların çoğunda istatiksel olarak anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir.

1986'da dört çalışma daha yayımlanmıştır. Steiner ve Hillemanns (1986), gebelikle ilişkili varis tanısı alan 13 kadını ve kronik venöz yetmezlik tanısı alan 7 kadını tedavi etmiştir. Bacak hacimleri, su pletismografisi ile belirlenmiş ve bacak çevreleri de üç farklı seviyeden ölçülmüştür. Bacak hacimi plasebo grubunda değişim göstermezken, atkestanesi ekstresi kullanan iki grupta bu hacimde ortalama 114 mL ve 126 mL'lik bir azalma oluşmuştur. Ekstre kullanan hastalardaki subjektif şikayetler ve hekim tarafından değerlendirilen etkinlik de plasebo verilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur.

Tablo 3.11.
Standardize atkestanesi ekstresi (Venotasin® retard) kullanılarak yapılan plasebo kontrollü, çift kör çalışmalar

İlk yazar, yıl	Hasta sayısı	Süre (gün)	Temel parametreler ve plaseboya karşı ilaç alan gruba ait istatistiksel sonuçlar
Alter, 1873	96	2 x 20	Somut bulgular, cilt rengi, damar çıkıntısı, ödem, dermatoz, ağrı, ağırlık hissi ve kaşıntı hastaların çoğunda anlamlı düzeyde iyileşmiştir
Neiss, 1978	212	2 x 20	Şikâyet ölçeği (0–3): Ödem** Baldırda spazm ns. Ağrı** Kaşınma ns. Ağırlık hissi*
Friedrich, 1978	95	2 x 20	Şikâyet ölçeği (0–3): Ödem* Baldırda spazm** Ağrı** Kaşınma ns. Ağırlık hissi *
Steiner, 1986	20	2 x 14	Bacak hacmi[1]** Subjektif şikâyetler**
Lohr, 1986	20	2 x 14	Bacak hacmi[1]** Subjektif şikâyetler**
Bisler, 1986	22	2 x 1	Filtrasyon katsayısı[2]*** (–22%) Venöz kapasite[2] ns.(–5%)
Rudofsky, 1986	39	28	Ekstravasküler hacim[1,3]*** Venöz kapasite[2] ns. Subjektif şikâyetler*
Diehm, 1996	240	84	Bacak hacmi[1]**

Çalışmaların tamamında günlük doz olarak 100 mg essin kullanılmıştır. Lohr ve arkadaşları haricinde tüm araştırmacılar çalışmalarında çapraz tasarım kullanmıştır.*=p<0.05;**=p<0.01;***=p<0.001;ns.= Anlamlı değil
1) Su pletismografisi, 2) Venöz oklüzyon pletismografisi, 3) Ayak ve alt bacağın distalinden ölçülmüştür.

Lohr ve arkadaşları (1986), kronik venöz yetmezliği olan ve alt ekstremite ödemine eğilimli olan 74 hastayla bir çalışma yürütmüştür. Bacak hacimleri su pletismografisi ile belirlenmiş ve bacak çevreleri de ödem oluşumundan önce ve sonra doğrudan ölçülmüştür. Bacak hacmindeki artış atkestanesi ekstresi uygulanan grupta 32 mL'den 27 mL'ye düşmüş, ancak plasebo grubunda 27 mL'den 31 mL'ye yükselmiştir. Subjektif semptomlar da istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir.

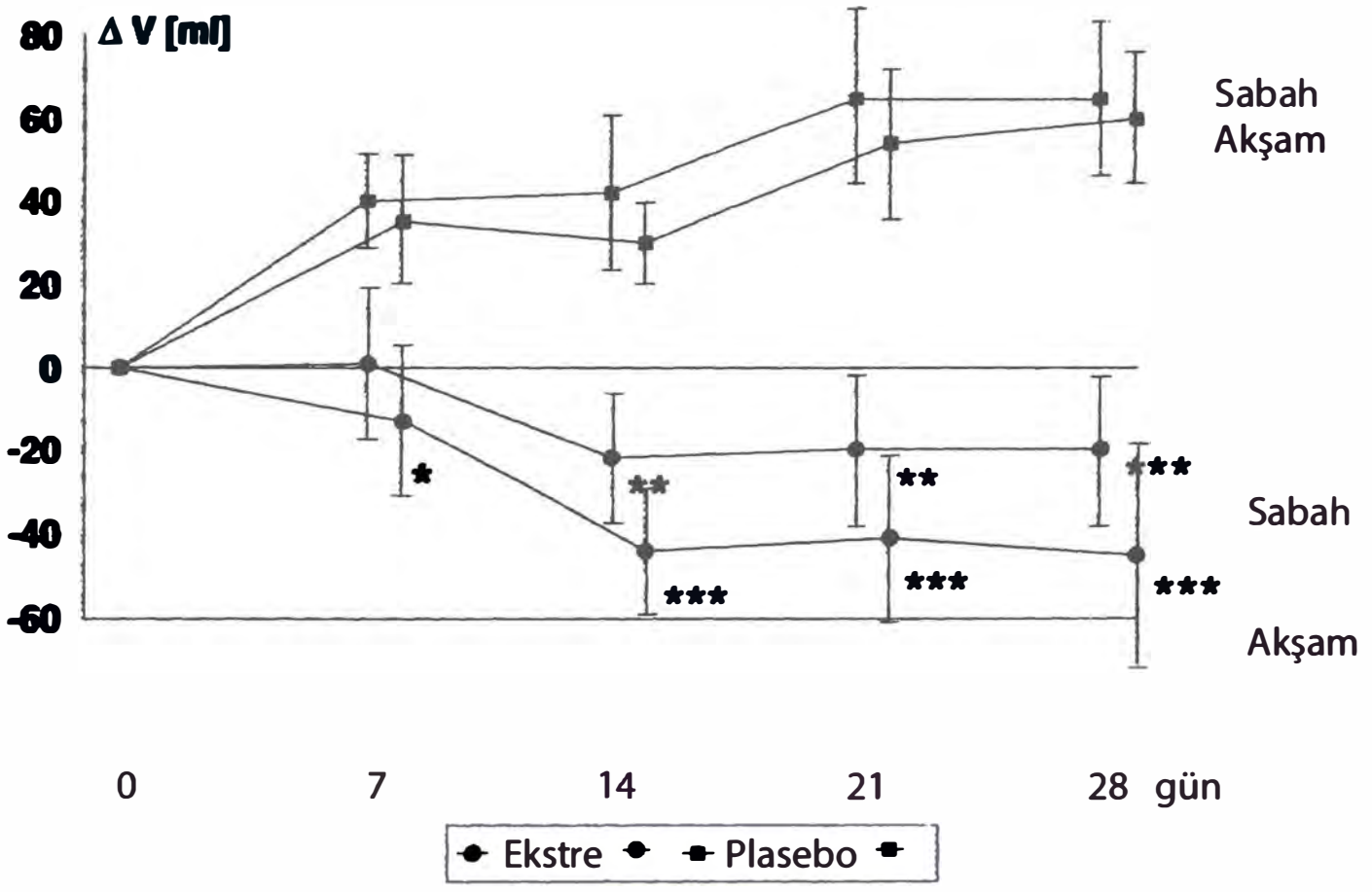
Bisler ve arkadaşları (1986) ve Rudofsky ve arkadaşları (1986) atkestanesinin, alt ekstremite damar içi sıvı hacmi ve interstisyel infiltrasyon (doğrudan venöz oklüzyon ya da su pletismografisi ile ölçülmüştür) üzerindeki etkilerini kronik venöz yetmezliği olan hastalar üzerinde incelemişlerdir.

Bisler ve arkadaşları (1986) tek doz olarak 600 mg atkestanesi ekstresinin etkisini plaseboyla karşılaştırmalı olarak test etmiştir. Plasebo kullanan hastalarda transkapiller filtrasyon 3 saatlik dönemde 8.2'den 8.3 birime yükselmiş, ancak atkestanesi ekstresi kulla-

nan hastalarda 9.4'ten 7.4 birime düşmüştür. Bu da transkapiller filtrasyon katsayısında %22'lik anlamlı bir düşüş olduğunu göstermektedir. Damar içi sıvı hacmindeki düşüş (%5) ise istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu da araştırmacıların atkestanesi ekstresinin venotonik etkisinin, kapiller geçirgenliği azaltmasından daha az öneme sahip olduğu sonucuna varmalarına neden olmuştur.

Rudofsky ve arkadaşları (1986), atkestanesinin benzer etkilerini 28 günlük bir tedavi süresi ile değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası venöz kapasitelerde, ekstre ve plasebo kullanan gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmese de, ayak ve ayak bileğinde 14 ve 28'inci günlerde ölçülen ekstravasküler hacim değişiklikleri gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık göstermiştir (Şek. 3.18). Atkestanesi ekstresi ile 4 haftalık tedavi, semptomların çoğunda (ağırlık hissi, ağrı, bacak yorgunluğu, kaşıntı) ve bacak ödemi bulgularında anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Baldır kas spazmlarında ise iyileşme görülmemiştir.

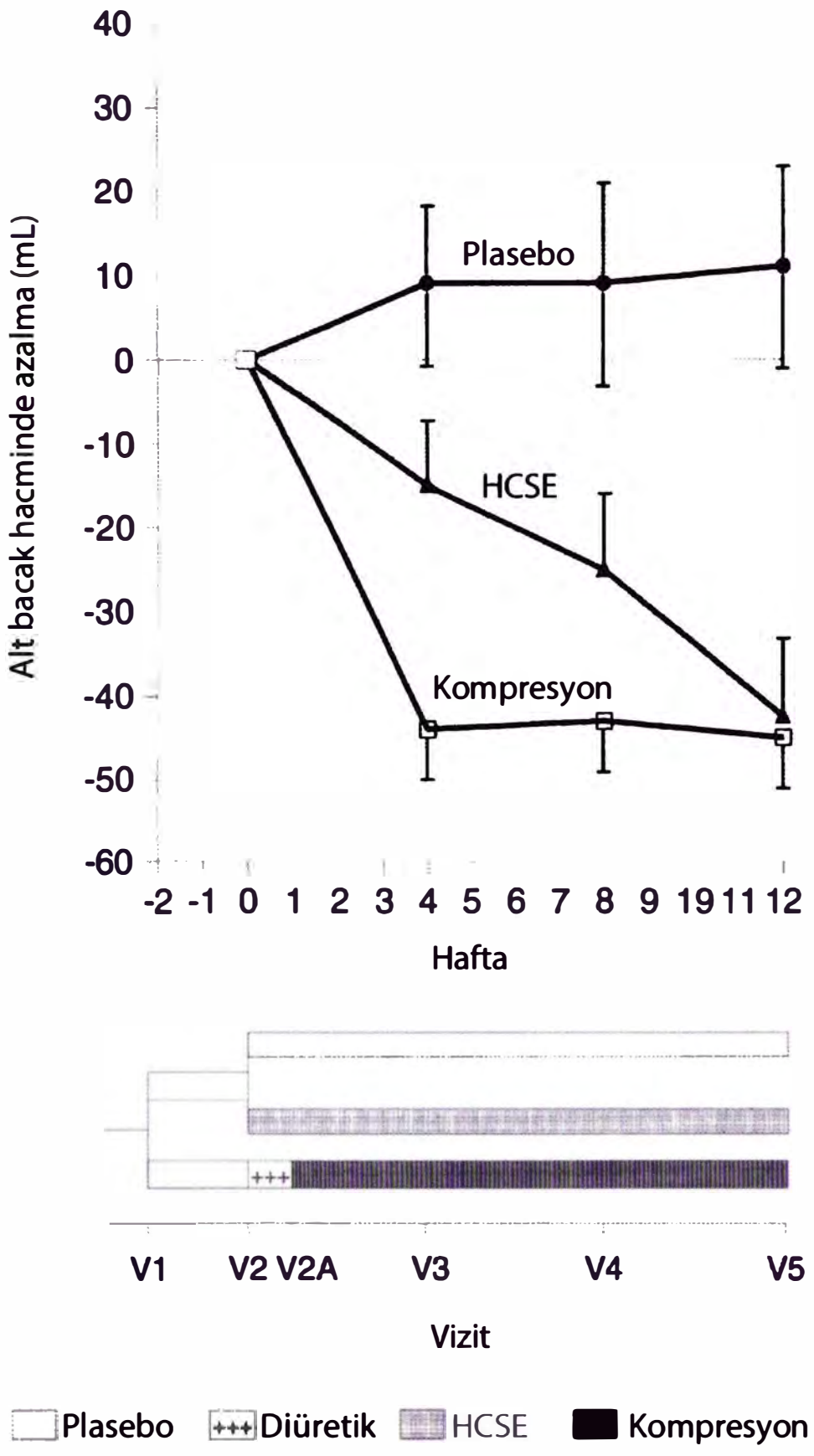
Diehm ve arkadaşları (1996), sınıf II varis çorabı (kompresyon tedavisi) ve kurutulmuş atkestanesi ekstresinin (HCSE, 50 mg essin, günde iki kez) etkinliğini (ödem azaltma) ve güvenliğini karşılaştırmak için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Her iki tedavinin denkliği, kronik venöz yetmezliği olan 240 hasta üzerinde hiyerarşik bir istatistiksel düzen kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastalar 12 hafta boyunca randomize, kısmen kör, plasebo kontrollü ve paralel bir çalışmada tedavi protokolüne alınmıştır. Daha şiddetli etkilenen uzvun alt bacak hacmi, HCSE alan grupta ortalama 43.8 mL, (n=95), kompresyon tedavisi alan grupta ise 46.7 mL (n=99) düşmüştür (Şek. 3.19).



Şekil 3.18. ▲ 100 mg/gün essin dozuna karşılık gelen 600 mg atkestanesi ekstresi ile 4 hafta süren tedavinin ayak ve distal alt bacak hacmindeki değişimler üzerindeki etkileri (ekstravasküler hacimdeki değişim). Ortalama SEM değerleri, n = 19 hasta (atkestanesi ekstresi) ve n = 20 hasta (plasebo).
*=p<0.05; **=p<0.01, ***=p<0.001 (ekstre ve plasebonun anlamlılık karşılaştırması) (Kaynak: Rudofsky ve ark., 1986).

Plaseboya kıyasla HCSE (p=0.005) ve kompresyon gruplarında (p=0.002) anlamlı şekilde ödemde azalmalar gözlenmiş ve iki tedavinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir (p=0.001); ancak bu tasarımda kompresyon uygulaması ödemi azaltma açısından istatistiksel test prosedüründe standart olarak onaylanamamıştır.

Hem HCSE hem de kompresyon tedavisi iyi tolere edilmiştir ve tedaviyle ilişkili herhangi bir sorun bildirilmemiştir. Bu sonuçlar, varis çorabı ve HCSE tedavilerinin kronik venöz yetmezlik nedeniyle ödemi olan hastalarda etkin alternatif tedaviler olabileceğini göstermiştir.



Şekil 3.19. ▲ 240 hasta üzerinde Siehm ve arkadaşları (1996) tarafından gerçekleştirilen çalışmada başlangıca (üst) kıyasla alt bacak hacmindeki farklılıklar (ortalama SEM) ve çalışma tasarımı (altta). Atkestanesi ekstresi (HCSE, p=0.005) ve kompresyon (p=0.002) kullanımında plaseboya kıyasla anlamlı düşüşler elde edilmiştir. İki tedavinin eşdeğer olduğu görülmüştür (p = 0.001).

Pittler ve Ernst (1998), plasebo ya da referans tedavi ile atkestanesi ekstresinin karşılaştırıldığı kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analiz yapmışlardır. Araştırmacılar, tüm plasebo kontrollü çalışmalarda atkestanesi ekstresinin bacak hacmi ve alt bacak çevresi genişliğindeki azalmada plaseboya üstünlük gösterdiğini belirlemişlerdir. Atkestanesini, rutin ile karşılaştıran 5 çalışmada da her ikisi de eşdeğer etki göstermiştir (Pittler ve Ernst, 1998).

3.4.1.7 Endikasyonlar, Doz, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Atkestanesi ekstresinin, bacak ödemini azaltma ve kronik venöz yetmezlikle ilişkili tipik subjektif şikâyetleri iyileştirmede terapötik etkinliğini kanıtlamak için yeterli kanıtlar elde edilmiştir. Bu nedenle Komisyon E'nin atkestanesi tohumlarına ilişkin 15 Nisan 1994 tarihinde Bundesanzeiger'de yayımlanan monografında, atkestanesi tohumlarının %16-20 triterpen glikozit içeriğine (anhidir essin üzerinden hesaplanır) sahip olacak şekilde ayarlanmış toz edilmiş standardize kuru ekstresinin (DAB 1996) "bacaklarda ağrı hissi, gece oluşan baldır kası spazmları, kaşınma ve bacaklarda şişme gibi alt ekstremite damarlarındaki hastalıklara (kronik venöz yetmezlik) ilişkin şikâyetlerin tedavisi" için uygun olduğu ifade edilmiştir.

Bu monografta, ayrıca hekimler tarafından reçete edilen elastik kompresyon ya da soğuk su tedavileri gibi invaziv olmayan önlemlerin kesinlikle devam ettirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Atkestanesi ekstresinin kullanımına ilişkin bilinen bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Kaşınma, bulantı ve mide rahatsızlığı gibi şikayetler yan etki olarak bildirilmiştir.

Tolerans ile ilgili olarak, sadece kontrollü salım yapan dozaj formları için yüksek toleransın gösterildiği vurgulanmalıdır. Diğer tip atkestanesi ekstresi içeren preparatlarda bulunan saponinler, 100 mg essin eşdeğeri olacak şekilde günde iki kez 250-313 mg dozda alınması gerektiğinden mide rahatsızlığına neden olabilmektedir.

3.4.1.8 Terapötik Önem

Atkestanesi ekstresi, Almanya'da en yaygın şekilde reçetelendirilen oral venoaktif ilaçlar içinde yer alır. Hidroksietilrutin, kalsiyum dobesilat, trokserutin ve trimetilhesperidin kalkon gibi doğal kaynaklı bileşiklerin yarı-sentetik türevleri de tek olarak ya da kombine preparat şeklinde kullanılmaktadır; ancak tek bitki içeren ürünler, özellikle de atkestanesi ekstresi içerenler en yaygın şekilde reçetelendirilenlerdir (Fricke, 1998).

Bazı doktorlar temkinli veya olumsuz bir tutum sergilemeye devam etseler de, oral yoldan uygulanan bazı ilaçların terapötik etkinliği son zamanlarda yapılan tedavi çalışmalarında tatmin edici bir şekilde belirlenmiştir (Tablo 3.11), (Fricke, 1998). At kestanesi ekstresi ile 12 haftalık tedaviden sonra ödemde yaklaşık 50 mL'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gösteren çalışma son derece önemlidir (Diehm ve ark., 1996). Daha önceki çalışmalarda da atkestanesi ekstresinin, subjektif şikâyetlerin iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Hitzenberger, 1989). Komisyon E'nin Nisan 1994 tarihli monografında, 300 mg ekstreye karşılık gelen günlük 100 mg essin içeren sadece kontrollü salım preparatları kayıtlıdır. Atkestanesi yaprağı, kabuğu ve çiçeğinden elde edilen diğer preparatlar negatif listeye alınmış ve bu nedenle artık reçete edilmemesi gerekmektedir. Diğer bitkilerden (Tavşan memesi rizomu, kokulu yonca, karabuğday, asma yaprağı) elde

edilen ekstreler bugüne kadar etkileri klinik çalışmalarla kanıtlanmamış geleneksel bitkisel tedavilerdir. Bu bitkilerin ve venöz bozuklukların tedavisi için sunulan kombinasyon ürünlerinin reçetelenmesinde dikkatli olunması önerilir.

Tanım olarak tam anlamıyla fitoterapötik olmayan kimyasal olarak modifiye edilmiş izole edilmiş bileşiklerden (Bölüm 1.2 ve 1.3), hidroksietilrutin'in kronik venöz yetmezliğin subjektif şikayetlerinin tedavisinde en azından kısa dönem etkinliği ortaya konmuştur. Bu nedenle atkestanesi ekstresine alternatif olarak önerilebilir, fakat hidroksietilrutin kullanan hastalarda saç dökülmesi rapor edilmiştir. Kalsiyum dobesilat kullanımı sonrasında bir vakada agranülositoz bildirilmiştir. Atkestanesi ekstresinin yan etkileri (gastrointestinal şikâyetler, alerjik cilt reaksiyonları) bunlarla karşılaştırıldığında önemsizdir.Bitkisel ve yarı sentetik anti-ödem ajanlarının aksine diüretiklerin kullanımı, sadece kronik venöz yetmezliği olan hastalarda venlerdeki ödem durumunda endikedir. Ayrıca diüretik tedavinin de birçok kontrendikasyonu mevcuttur. Venöz drenaj bozukluğu ile hemokonsantrasyon potansiyeli ve tromboza yatkın staz riski göz önüne alındığında, diüretikler venöz yetmezliğe bağlı ödemin uzun süreli tedavisi için uygun değildir.

3.4.2 Topikal Venöz Tedaviler

En yaygın şekilde reçetelendirilen topikal venöz ilaçlar heparin içeren ürünlerdir. Bitkisel ekstreler ya da saponin grubundan (örn. essin) veya flavonoitlerden (örn. rutin) bitkisel bileşikleri taşıyan kombine ürünler de kullanılmaktadır. Bu ürünlerin topikal uygulaması, aktif bileşiğin sistemik olarak etki gösterdiği terapötik düzeye ulaşmasını sağlamamaktadır. Terapötik etkileri merhem sıvağından ve merhem uygulandığında gerçekleşen doku masajından kaynaklanabilir. Hastalar sıklıkla şikâyetlerinde subjektif iyileşmeler elde etmektedir, ancak bu yararlar belirli bir bitkisel bileşiğe atfedilememektedir. Çünkü bir ticari preparat (Venostasin N® merhem, aktif içerik: atkestanesi ekstresi) hariç tamamı kombine preparatlardır.

Arnika çiçeklerinden elde edilen ekstrelerin topikal olarak aktif olup olmadığı ve (eğer öyleyse) etkisini ne şekilde gösterdikleri açık şekilde bilinmemektedir. Etanol ekstreleri (örn., Arnica Kneipp® Jel, Vasotonin® Jel) katkı olarak kullanılmaktadır. Arnika ekstreleri, helenalin tipinde bisiklik seskiterpenleri içeren uçucu yağı karakteristik bileşen olarak taşır. Helenalinler ciltte ve mukoz membranlarda lokal irritasyonlara neden olurlar ve henüz anti-enflamatuar etkiye sahip oldukları düşünülmemektedir. Arnika çiçekleri topikal olarak cilde; tentür ya da infüzyon formunda uygulandığında hiperemiyi tetikler.

Topikal venöz ilaçların etkinliği genel olarak pratik kullanım deneyimine dayalı olarak değerlendirilmektedir. Bugüne kadar, özellikle trombozun önlenmesi ve sekellerin iyileştirilmesi noktasında etkinliği yeterince kanıtlanamamıştır. Lokal terapötik ilaçlar kronik venöz hastalıkların tedavisinde tartışmasız bir yarar sağlarken, ancak alerjik duyarlılık ve kontakt egzema gibi riskleri de vardır.

3.4.3 Tıbbi Bitkisel Ürünler

2003 tarihli Red List "Venöz Hastalıklara Yönelik Tedaviler" başlığı altında dahili kullanım için tek bitki taşıyan 30 ürün listelenmektedir. Farmakolojik açıdan aktif içerik olarak bu ürünlerden; 23 tanesi atkestanesi ekstresi, 3 tanesi tavşanmemesi köksap ekstresi ve 1'er tanesi de kokulu yonca, karabuğday ve asma yaprağı ekstresi içermektedir. Aşağıda listelenen atkestanesi ekstreleri, sadece 1994 tarihli monografın gereklerini karşılayan ve aktif içerik olarak tek dozu 50 mg essine karşılık gelen 250-313 mg ekstre eşdeğeri bulunduran, kontrollü salım yapan preparatlardır. Tablo 3.11'de atıf yapılan klinik çalışmaların tamamında Venostasin® retard isimli ürün kullanılmıştır. Bu endikasyon için kombinasyon ürünleri, artık en sık reçete edilen 100 bitkisel ilaç arasında değildir.

Kaynakça

Alter H (1973) Zur medikament6sen Therapie der Varikosis. Z Allg Med 49 (17): 1301-1304.

Annoni F, Mauri A, Marincola 17, Resele LF (1959) Venotonic activity of aescin on the human saphenous vein. Arzneim Forsch/Drug Res 29: 672.

Bisler H, Pfeifer R, Kliiken N, Pauschinger P (1986) Wirkung von Rofikastaniensamenextrakt auf die transkapilliire Filtration bei chronischer veniiser lnsuffizienz. Disch Med Wschr m: 1321-1328.

Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C (1996) Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency.Lancet 347: 292-294.

Fink Serralde C, Dreyfus Cortes GO, Colo Hernandez, Marquez Zacarias LA (1975) Valoracion de la escina pura en el tratamiento del sindrome des estasis venosa cronica. Miinch Med Wschr (Spanish edition) 117(1): 41-46.

Fricke U (1995) Venenmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report '95. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena, pp 421-430.

Friedrich HC, Vogelsberg H, Neiss A (1978) Ein Beitrag zur Bewertung von intern wirksamen Venenpharmaka. Z Hautkrankheiten 53 (11): 369-374.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1992) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5th Ed., Drogen A-D.Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 108-122.

Hitzenberger G (1989) Die therapeutische Wirksamkeit des Rofikastaniensamenextraktes .Wien Med Wschr 139 (17): 385-389.

Locks H, Baumgartner H, Konzett H (1974) Zur Beeinflussung des Venentonus durch Rofikastanienextrakte. Arzneim Forsch 24: 1347.

Lohr E, Garanin G, Jesau P, Fischer H (1986) Odemprotektive Therapie bei chronischer Venenin suffizienz mit Odemneigung. Miinch Med Wschr 128: 579-581.

Longiave D, Omini C, Nicosia S,Berti F (1978) The mode of action of aescin on isolated veins: rela tionship with PGF_2a. Pharmacol Res 10: 145.

Lorenz D, Marek ML (1960) Das therapeutisch wirksame Prinzip der Rofikastanie (Aesculus hippocastanum). Arzneim Forsch io: 263-272.

Marshall M, Loew D (1994). Diagnostische Mafinahmen zum Nachweis der Wirksamkeit von Venentherapeutika. Phlebol 23: 85-91.

Marshall M, Dormandy JA (1987) Oedema oflong distant flights. Phlebol 2: 123-124.

Neiss A, Bohm C (1976) Zurn Wirksamkeitsnachweis von Rofikastaniensamenextrakt beim vari kosen Symptomenkomplex. Miinch Med Wschr 7: 213-216.

Pauschinger P (1987) Klinisch experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Rofikastaniensamenextrakt auf die transkapillare Filtration und das intravasale Volumen an Patienten mit chronisch venoser Insuffizienz. Phlebol Proktol 16: 57-61.

Pittler MH, Ernst E (1998) Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency.A crite ria-based systematic review.Arch Dermatol 134: 1356-1360.

Rudofsky G, NeiB A, Otto K, Seibel K (1986) Odemprotektive Wirkung und klinische Wirksamkeit von RoBkastaniensamenextrakt im Doppelblindversuch. Phlebol Proktol 15: 47-54.

Steiner M, Hillemanns HG (1986) Untersuchung zur odemprotektiven Wirkung eines Venenthe rapeutikums. Miinch Med Wschr 31:551-552.

SOLUNUM SİSTEMİ

4

Çeviren:
Dr. Öğr. Üyesi Yasin GENÇ

Pek çok hasta için bitkisel ilaçlar, basit akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Genellikle çay ya da sıvı preparat şeklinde alınan bu ilaçlar, soğuk algınlığı ilaçlarının sigorta şirketleri tarafından sınırlı şekilde karşılanması nedeniyle hastalar tarafından kendi bildikleri şekilde kullanılmaktadır. Bu durumda ortaya çıkan sorun ise; tıp alanından olmayan kişilerin ciddi olmayan, zararsız bir yan etki veya şikayet ile hızlıca tıbbi müdahale gerektiren durumlara işaret eden şikayetler arasında ayırım yapabilecek bilimsel donanıma sahip olmamasıdır. Bununla birlikte; pek çok hastanın bitkisel ilaçlara ilişkin tercihini bilen birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimler (Bkz. Bölüm 4.1.2), hastanın ihtiyacı olan rehberlik ve yönetimi sunabilir ve önerilerinin takibini sağlayabilirler.

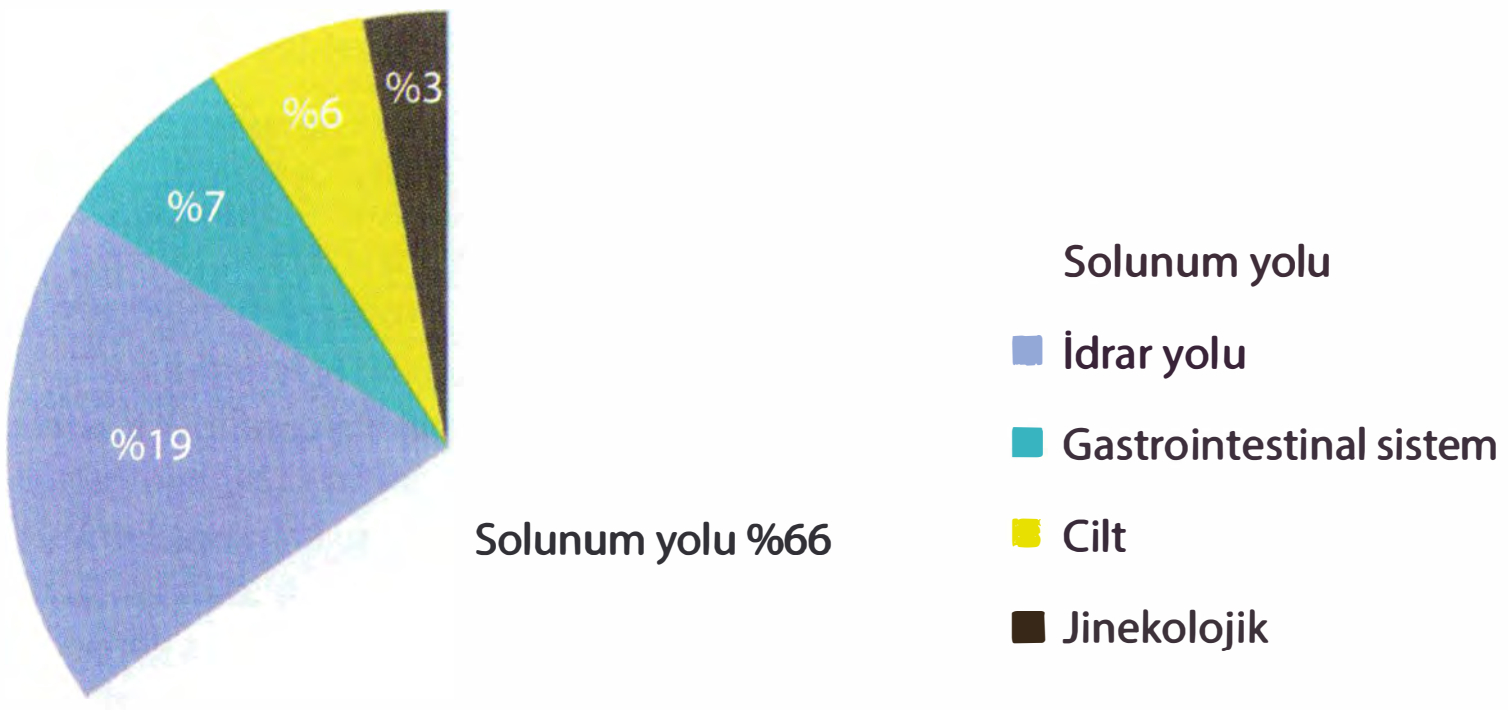
4.1 Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonları insanlarda görülen en yaygın hastalıklardandır. Yetişkinler yılda ortalama 2 ila 5 kez solunum yolu enfeksiyonu yaşarken çocuklarda bu sayı daha da artmaktadır (AkdÄ, 2002). Enfeksiyonlar üst solunum yollarını (burun, paranazal sinüsler, farenks ve larenks) ya da alt solunum yollarını (trakea ve bronşlar) tutabilir. Üst solunum yolları inhalasyonla birlikte alınan mikroorganizmalar için mekanik bir bariyer görevi görür ve bu bariyer mukus membranlarının ve Waldeyer halkasının lenfoepitelyal yapılarının immünolojik bariyerleri tarafından da desteklenir. Bazı sıvı bitkisel preparatların etkinliği, bu immünolojik bariyerleri güçlendirebilmeleri ile ilişkilendirilmektedir (Bkz. Bölüm 4.7).

4.1.1 Antibiyotiklerin Kötü Kullanımı

Solunum yolu enfeksiyonları, hekimlerin tedavi ettikleri tüm enfeksiyonların üçte ikisini oluşturmaktadır (Şek. 4.1). Solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu virüslerden kaynaklanırken bakteriler nadiren birincil nedendir. Teoride akut bronşit, farenjit ya da tonsillitin viral etiyolojisi sadece irritasyonu azaltmak için uygulanan semptomatik tedaviye müsaade eder. Pratikte ise hekimler, güçlü etki gösteren ilaçları reçete etmeye daha eğilimlidirler. Akut bronşiti olan hastaların üçte ikisi antibiyotiklerle tedavi edilir, ancak bu ilaçların hastalık süresini anlamlı düzeyde kısaltmadıkları kanıtlanmıştır (Altiner ve ark., 2001; Bent ve ark.,1999; Fahey ve ark., 2001; Little ve ark., 1997; Murray ve ark., 2000). Antibiyotik tedavisinin riskleri alerjik reaksiyon olasılığını da içermektedir. Ayrıca antibiyotikler bağırsak ve üst yutaktaki (nazofarenks) normal bakteri florasını da değiştirerek dirençli bakteri türlerinin gelişimine neden olur ve böylece hastalığın nüksetme riskini de arttırmış olur.

Bu duruma dayanarak uzmanlardan oluşan tıbbi komisyonlar, akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaları, antibiyotiklerin riskleri ve sınırlı kullanımları konusunda uyarmakta ve mümkün olduğunca sadece semptomatik tedavi almalarını önermektedir. Kontrollü çalışmalarda bu hasta grubu için bile kesin yararları ortaya konamamış olsa da; antibiyotiklerin sadece belirli yüksek risk grubu hastalar (örneğin kronik solunum yolu tıkanıklığı olanlar) için kullanılması gerekmektedir. Ayrıca terapötik kılavuzlar, en iyi profesyonel önerilerin aksine, antibiyotik reçetelerinin yaklaşık %75'inin akut solunum yolu enfeksiyonları için yazıldığını göstermektedir (AkdÄ, 2002). Açıkça görüleceği gibi, teorik önerilerin pratikte uygulanması konusunda bir zorluk yaşanmaktadır. Laboratuvar yöntemleri viral ve bakteriyel enfeksiyonların "objektif" şekilde ayırt edilmesinde işe yaramaktadır ve bunun temel sebebi de hastalığın hızlı ilerleyen sürecidir. Klinik açıdan ayırt edici özelliklerin çoğu (Tablo 4.1) şüphelidir ve antibiyotik tedavisine gerek duyacak bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada işe yaramamaktadır.



Şekil 4.1. ▲ Hekimler tarafından teşhis edilen enfeksiyonların göreceli sıklığı (Schwabe ve Paffrath, 2001).

4.1.2 Hastaların İyileşme İsteği

Hekimlerine akut solunum yolu enfeksiyonu için başvuran hastalar temelde tek şey isterler: hızlıca iyileşmek. Bazı hastalar işten ya da okuldan günlerce ayrı kalmayı "kaldıramazlar" ve diğer bir kısmı da bunu yapabileceklerine inanmazlar. Pozitif açıdan bakıldığında bu hastaların tamamı iyileşmelerini hızlandırmak için kendilerince bir şeyler yapmak isterler. Hastaların bu iyileşme isteği dikkate alınmalı, desteklenmeli ve teşvik edilmelidir. İngiltere'de gerçekleştirilen kontrollü bir çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda hastaların kendilerini iyileştirme gücünün hekimler tarafından ne kadar desteklenebileceği ortaya konmuştur. Bu çalışmada, toplam 476 hastaya rastgele bir şekilde ya antibiyotik ile (n=246) ya da antibiyotiksiz şekilde (n=230) tedavi uygulanmıştır. Vakaların istatistiksel analizi (ateş haricinde) iki grup arasında şikayetler ya da hastalığın süresi bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Hastalara tesadüfi olarak soru sorulduğunda ise; arada anlamlı bir fark olduğu ortaya çıkmıştır. İlk konsültasyonlar sonrasında üçüncü bir kişi tarafından hastalardan, hekimlerinin danışmanlığı ve ilaç reçete edişinden memnuniyet derecelerini belirtmeleri istenmiştir. "Çok" memnun olan hastalar daha hızlı bir şekilde iyileşmiş ve ortalama hastalık süreleri 4 gün olarak tespit edilmiştir; fakat bu süre "kesinlikle tatmin olmadığını" ifade edenlerde 6.5 gün olarak bulunmuştur. Bu önemli farklılık, antibiyotik reçete edilmesi ya da edilmemesi ile herhangi bir şekilde ilişkili değildir (Little ve ark.,1997).

Bu sonuçlar, akut solunum yolu enfeksiyonlarının endikasyonlarında "terapötik içerik" ve hekimin (bitkisel tedavi uygulayan hekimler dâhil) klinik tepkiler üzerindeki etkilerinin, reçete edilen ilaçların farmakodinamiklerinden daha yüksek olduğunu göstermektedir (ayrıca Bkz. Bölüm 1.5.3). Eğer hekimler bu endikasyonlar için terapötik önerilerde bulunurken sadece istatistiksel olarak ortaya konmuş olan plasebo/ilaç farklılıklarını dikkate alsalardı, uygulama odaklı ve kanıta dayalı tıbbın ilkeleri ile tutarlı olmayan bir karar alma ve ana problemin yanına bir de yan problemleri ekleme riskini göze almış olurlardı.

Tablo 4.1.
Viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının farkları (kaynak AkdÄ, 2002).

İşaretler ve Semptomlar	Olası viral enfeksiyon	Olası bakteriyel enfeksiyon
Başlangıç	**Kademeli**	**Ani**
Ateş	Kademeli ilerleme	İlk/ani göze çarpan belirtilerden
İrinli akıntı	**Nadir**	**Yaygın**
Lenf nodülleri	Ağrısız	Ağrılı
Kas ağrısı	**Yaygın**	**Nadir**
Eklem ağrısı	Yaygın	Nadir
Öksürük	**Genellikle kuru**	**İrinli akıntı**
Oskültasyon	Minimal bulgular	Anlamlı bulgular
Akciğer **röntgeni**	"İşitilebilirden fazla"	İşitilebilir bulgularla uyumlu
Lökositoz	Orta	Belirgin

4.2 Genel Fitoterapötik Önlemler

Doğru şekilde reçete edildiğinde bitkisel ilaçlar, üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomlarının iyileştirilmesinde faydalı katkılar sağlayabilirler. Patofizyolojik ve farmakolojik açıdan bakıldığında ilaçlar, üst solunum yolunun mukosiliyer klirens mekanizmasından feragat etmeyecek şekilde seçilmelidir. Bu mekanizmaya viral enfeksiyonun zarar vermesi normalde mikrop barındırmayan alanların (paranazal sinüsler, iç kulak ve trakeal mukoza) bakterilerce istilasına zemin hazırlayabilir. Yeterli miktarda sıvı alımı da mukoz membranların korunmasına ve irritasyonun baskılanmasına yardımcı olur; tıbbi çaylar bu hidrasyonun sağlanmasında oldukça iyi bir seçenektir.

4.2.1 Soğuk Algınlığı İçin Çaylar

Soğuk algınlığının ilk evreleri (boğaz kaşıntısı, kırgınlık) için kanıtlanmış ve önerilen evde tedavi yöntemi; sıcak çaylar (genellikle infüzyonlar) ve ayak banyolarının (33°C ile başlar ve toleransa bağlı olarak 20 dakikalık bir süre zarfında su sıcaklığı arttırılır) ardından diaforezi desteklemek için sıcak bir yatakta dinlenmekten oluşmaktadır. Mürver çiçeği, ıhlamur çiçeği ve keçi sakalı çiçeklerinden elde edilen çaylar soğuk algınlığı için özellikle önerilmektedir. Söğüt kabuğu da pek çok çay tarifinde yer alır (Bkz. Bölüm 4.2.1.4). Öksürük kesici çaylar ile bronşiyal çaylar arasında kesin bir ayrım bulunmamaktadır. Öksürük kesici çaylar ve bronşiyal çayların etkinliği (diğer bitkisel tedavilerde olduğu gibi) kısmen spesifik farmakodinamik etkilere dayanır. Bu çaylar önemli bir oral sıvı alım kaynağı olmakla birlikte solunan havanın nemlendirilmesine yardımcı olurlar, bronşiyal salgıların viskozitesinin azaltılmasında ve mukoz membranların kurumasının önlenmesinde de faydalıdırlar. Günlük alınması önerilen ortalama sıvı miktarı yaklaşık 2-3 litre kadardır. Çayların kullanımı sadece kardiyak ya da renal yetmezliği olan hastalarda sınırlıdır.

4.2.1.1 Mürver Çiçekleri

Mürver çiçekleri Avrupa ve Orta Asya'da yaygın olarak bulunan yaprak döken bir çalı olan *Sambucus nigra*'dan (Şek. 4.2) elde edilir. Düz bir salkım halindeki çiçekli tepeler toplanır, kurutulur ve çiçek, sap ve sapçıklar şeklinde ayrılırlar. Sap ve sapçıklar daha sonra atılır. Sap ve sapçıklar ayrılmadan çiçek tepelerinin kurutulması ve doğranması ile düşük kaliteli ham droglar elde edilir. Mürver çiçeklerinin zayıf, ayırt edici bir kokusu ve başta tatlı ama sonradan buruk bir lezzeti vardır. Mürver çiçeklerinin terlemeyi uyarmak için kullanılan formülasyonlarda sıklıkla yer almalarına rağmen diaforetik etkili bir içeriğe sahip olduğu kanıtlanmamıştır. Mürver çiçeği çayı Alman Standartları'na göre şu şekilde hazırlanır: Yaklaşık 2 tatlı kaşığı (3 g) kuru mürver çiçeğinin üzerine kaynar su (150 mL) dökün, 5 dakika kadar demleyin ve süzün; çok sıcakken 1-2 bardak için.



Şekil 4.1. ▲ Mürver salkımları *(Sambucus nigra)*.

4.2.1.2 Ihlamur Çiçeği

Ihlamur çiçekleri Avrupa'ya has olan ve sıklıkla şehirlerdeki caddeleri süslemek için ekilen iki tür ıhlamur ağacından elde edilir: Erken çiçeklenen yaz ıhlamuru (*Tilia platyphyllos*, Şek.4.3) ve yaklaşık 2 hafta sonra çiçek veren kış ıhlamuru (*T. cordata*). Her iki tür için de ham drog tamamen olgunlaşmış ve brakteleri de içeren çiçek durumlarının toplanması ve kurutulmasıyla elde edilir.

Kuru ıhlamur çiçeklerinin hoş ve taze çiçeklerden farklı, ayırt edici bir kokusu vardır. Keyif verici, hafif tatlı ve müsilajimsı bir tadı vardır.

Bu keyif verici tat, müsilaj ve aromatiklerle kekremsi tanenlerin (yaklaşık %2) etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Ancak, bu çiçeklerin spesifik olarak diaforetik etkiye sahip bileşikleri içerdiği teyit edilmemiştir. Ihlamur çiçeği çayının (tıpkı mürver çiçeği çayında olduğu gibi) terletici etkisi kısmen sıcak yatak istirahati ile birlikte sıvının kendisinin ısısına dayanmaktadır. Termal uyaranlara verilen yanıtın belirgin bir günlük döngüyü izlediği unutulmamalıdır. Hildebrandt ve arkadaşları (1954), sabah uygulanan sıcaklığın etkisinin düşük olduğunu ya da etkisinin olmadığını; fakat öğleden sonra ya da akşam uygulanan sıcaklığın fazla miktarda terlemeyi uyardığını belirlemişlerdir.

4.2.1.3 Keçisakalı Çiçeği

Ham drog, Kuzey Avrupa'ya özgü, otsu çok yıllık bitki ailesi olan Rosaceae familyasından *Filipendula ulmaria*'nın (önceki adı *Spiraea ulmaria*) kurutulmuş çiçeklerinden oluşur. Kurutulmuş bitki çoğunlukla kahverengimsi sarı renkli taç yapraklar ve açılmamış çok sayıdaki tomurcuktan oluşur.

Şekil 4.3. ▶ Ihlamur çiçek durumu *(Tilia platyphyllos)*.



İyi kaliteye sahip bir ticari ürünün hafif bir metil salisilat kokusu ve acı, buruk bir tadı vardır. Keçisakalı çiçekleri %0.5 oranında flavonol glikozitleri içerir, çoğunluğu kersetin-4'-gluzozittir (spiraeozit). Buruk tat tanenlerden kaynaklanmaktadır. Glukozun heksahidroksidifenik asit esterlerinin tanen fraksiyonunun bir bileşiği olduğu belirlenmiştir. Aromatik fraksiyon ise; salisil aldehit, feniletil alkol, anisaldehit ve metil salisilattan (salisilik asidin metil esteri) oluşmaktadır.

Keçisakalı çiçekleri soğuk algınlığına karşı destekleyici tedavide ya tek başlarına ya da diğer bitkisel droglarla karıştırılarak infüzyon şeklinde kullanılır. İnfüzyonlarda eser miktarda salisilat bulunur, bu nedenle keçisakalı çayı salisilat ilacı olarak değil, aromatik tedavi olarak kabul edilmektedir.

4.2.1.4 Çay Tarifleri

Endikasyonlar: Terleme istenilen ateşli üst solunum yolu enfeksiyonları

Hazırlama ve doz önerileri: 1 yemek kaşığı ya da 1-2 tatlı kaşığı kuru bitkinin üzerine kaynar su (yaklaşık 150 mL) dökün, kapağını kapatın ve 10 dakika demlendikten sonra süzün. Yeni demlenmiş taze çaydan günde birkaç kez için.

Hastalara yönelik bilgilendirme: **Günde birkaç kez infüzyon olarak, her bardak için (yaklaşık 150 mL) 1-2 tatlı kaşığı dolusu kullanın.**

Alman Reçete Formül İndeksi'ne (German Prescription Formula Index) göre terletici çay

Rx	Mürver çiçeği	25.0
	Ihlamur çiçeği	25.0
	Karıştırın	
	Bilgilendirme (yukarıda)	

Meyer Camberg'e göre terletici çay

Rx	Ihlamur çiçeği	30.0
	Mürver çiçeği	aa 30.0
	Papatya çiçeği	40.0
	Karıştırın	
	Bilgilendirme (yukarıda)	

6'ncı İsviçre Farmakopesi'ne göre terletici çay

Rx	Ihlamur çiçeği	40.0
	Mürver çiçeği	30.0
	Nane yaprağı	20.0
	Jaborandi yaprağı	10.0
	Karıştırın	
	Bilgilendirme (yukarıda)	

Alman Standart İdaresi'ne (German Standard Registration) göre soğuk algınlığı çayı I

Rx	Ihlamur çiçeği	30.0
	Mürver çiçeği	30.0
	Keçisakalı çiçeği	20.0
	Kuşburnu	20.0
	Karıştırın	
	Bilgilendirme (yukarıda)	

Alman Standart İdaresi'ne(German Standard Registration) göre soğuk algınlığı çayı IV

Rx	Söğüt kabuğu	35.0
	Mürver çiçeği	30.0
	Kekik	20.0
	Kuşburnu	5.0
	Meyan kökü	5.0
	Ebegümeci çiçeği	5.0
	Karıştırın	
	Bilgilendirme (yukarıda)	

Ek Sayı 6'ya göre terletici çay (Alman Farmakopesi)

Rx	Söğüt kabuğu	20.0
	Huş yaprağı	20.0
	Mürver çiçeği	20.0

Ihlamur çiçeği	20.0
Keçisakalı çiçeği	10.0
Papatya çiçeği	0.5
Jaborandi yaprağı	0.5
Karıştırın	
Bilgilendirme (yukarıda)	

Endikasyonlar: Nezle ve bronşit semptomları.

Hazırlama ve öneriler: 1 tatlı kaşığı droğun üstüne kaynar su dökün (yaklaşık 150 mL), kapağını kapatın ve 10 dakika demleyin, sonrasında süzün. Taze demlenmiş çayı halen sıcakken ve yavaşça günde birkaç kez için.

Alman Standart İdaresi'ne (German Standard Registration) göre öksürük çayı

Rx	Hatmi kökü	25.0
	Rezene tohumu	10.0
	İzlanda yosunu	10.0
	Sinirli ot	15.0
	Meyan kökü	10.0
	Kekik	30.0
	Bilgilendirme (yukarıda)	

Alman Farmakopesi'ne göre göğüs hastalıklarından kullanılan çay

Rx	Hatmi kökü	40.0
	Hatmi yaprağı	20.0
	Meyan kökü	15.0
	Sığırkuyruğu çiçeği	10.0
	Menekşe kökü	5.o
	Anason, ezilmiş	10.0
	Bilgilendirme (yukarıda)	

İsviçre Farmakopesi'ne göre göğüs hastalıklarından kullanılan çay

Rx	Hatmi kökü	10.0
	Meyan kökü	10.0
	Hatmi yaprağı	10.0
	Sığırkuyruğu çiçeği	15.0
	Peygamber çiçeği	5.0
	Ölmez çiçek	10.0
	Ebegümeci çiçeği	10.0
	Anason, ezilmiş	15.0
	Senega (Sütotu) kökü	10.0
	Yabani kekik çiçeği	10.0

Alman Standart İdaresi'ne (German Standard Registration) göre öksürük ve bronşlar için çay I

Rx	Rezene tohumu	10.0
	Sinirli ot	25.0
	Meyan kökü	25.0
	Kekik	20.0
	Hatmi yaprağı	5.0
	Peygamber çiçeği	5.0
	Ebegümeci çiçeği	5.0
	Çuha çiçeği	5.0

Alman Standart İdaresi'ne (German Standard Registration) göre öksürük ve bronşlar için çay II

Rx	Anason	10.0
	Ihlamur çiçeği	40.0
	Kekik	20.0
	İzlanda yosunu	5.0
	Ebegümeci çiçeği	5.0
	Çuha çiçeği	5.0
	Hercai menekşe	5.0

Hager'e (1893) göre göğüs hastalıklarında kullanılan çay*

Rx	**Hatmi yaprağı**	20.0
	Isırgan yaprağı	10.0
	Atkuyruğu	10.0
	Sinirli ot	5.0
	Ebegümeci çiçeği	5.0
	Ihlamur çiçeği	5.0
	Rezene tohumu, ezilmiş	5.0
	Sığırkuyruğu çiçeği	2.5
	Çemenotu tohumu, ezilmiş	2.5

* Orijinal formüldeki öksürükotu yaprağı yerine hatmi yaprağı konmuştur.

4.2.2 Söğüt Kabuğu ve Salisilatlar

Enflamatuvar hastalıkların salisin içeren bitki ekstreleri ile tedavisi antik Yunan hekimlerinden beri bilinmektedir. Dioscorides (yaklaşık MS 50), *De Materia Medica* adlı kitabında gut ve diğer enflamatuvar eklem hastalıklarında söğüt kabuğu preparatlarını önermiş, "biraz karabiber ve şarap ile" alınmasını tavsiye etmiştir. Söğüt ağacının (*Salix* türleri) değişik kısımlarından elde edilen ekstreler, ağrı kesici ve ateş düşürücü özellikleri nedeniyle ortaçağ geleneksel tıbbında kullanılmıştır. 1829 yılında Fransız Eczacı Leroux, bu ekstrelerin aktif maddesi olarak glikozit yapısındaki salisin'i izole etmiştir. Altı yıl sonra Alman Kimyager Löwig ise; salisilik asidi ilk defa sentezlemiştir.

Ana bileşik olan salisilaldehidi *Spiraea* türü bitkilerden ekstre ettiği için bu bileşiği, spirik asit olarak adlandırmıştır. Bu isim daha sonra ilk olarak 1896 yılında piyasaya çıkan aspirin (a- asetil, -spir- spiric acid, -in ek) isminin temelini oluşturmuştur. Asetilsalisilik asit (ASA) daha iyi tolere edilmektedir.

Aşağıdaki hesaplamada söğüt kabuğu preparatlarının devamlı kullanımının oluşturduğu problemler görülmektedir: en az 500 mg'lik tek bir aspirin dozu etkili analjezi için gereklidir. Molekül ağırlık farklılıkları dikkate alındığında 500 mg aspirin en az 88 g söğüt kabuğunun içerdiği miktar olan 794 mg salisine eşdeğerdir. Ortodoks bilimsel tıbbı düşünüldüğünde söğüt kabuğu günümüzde sadece tarihsel olarak ilgi görmektedir. Ağrı kesici etkinlik üzerine son dönemde yapılan çalışmalar, söğüt kabuğu preparatlarının analjezik etkilerinin sadece içerdikleri salisilatlara dayanıp dayanmadığı sorusunu ortaya çıkmasına neden olmuştur (Bkz. Bölüm 8.4.2).

Alman Komisyon E'nin 1992 tarihli monografına göre söğüt kabuğu "ateşli hastalıklar, romatizma şikayctlcri vc baş ağrısı" için fitoterapötik olarak endikedir. Dolayısıyla bu bitki; diaforetik ve anti-romatizmal çaylarda ortak içeriktir. Basitçe söğüt kabuğu olarak adlandırılan kaynak bitki, özel olarak tanımlanmamıştır. Yüksek miktarda salisin içeriği olan farklı *Salix* türleri ve varyeteleri kullanılmakta olup ilk akla gelenler *Salix alba* (beyaz söğüt), *S. fragilis* (gevrek söğüt) ve *S. purpurea*'dır (mor söğüt). Söğüt kabuğu salisinin yanı sıra %8-20 oranında tanen de içermektedir. Muhtemelen tanenlerin gastrik mukozadaki irritan etkisi ve acı tadı, toz haldeki bitkinin veya infüzyonların daha yüksek dozlarda kullanımını sınırlandırmaktadır.

4.3 Uçucu Yağ İçeren Farmasötik Preparatlar

Nane yağı ya da ökaliptüs yağı gibi uçucu yağların nazofarenks, özellikle de nazal hava yolu tıkanıklığı gibi sübjektif şikayetlere karşı yararlı olduğunu gösteren pek çok ampirik kanıt bulunmaktadır. İlginç bir şekilde, mentol inhalasyonundan sonra gerçekleştirilen rinomanometrik ölçümlerde, nazal hava akışında herhangi bir objektif değişiklik gözlenmemiştir ki bu, genel deneyimle ters düşmektedir. Ancak, burnu tıkalı bir hasta, nane yağı soluduktan sonra daha kolay nefes alabildiğini ve bu tedavi sonrasında daha iyi uyuyabildiğini hissettiğinde bu yanıt plasebo etkisinin ötesinde bir husus olarak görülmelidir (Eccles ve ark., 1988).

Uçucu yağlar farklı formlarda kullanılabilir: Bunlardan bazıları sıvı preparatlar (harici olarak ya da gargarada kullanılır), nazal merhem ya da burun damlası, yuvarlak yassı hap ya da pastil ya da aerosol veya buğu şeklindedir. Ayrıca, uçucu yağlar ya da bunlardan elde edilen maddeler günümüzde kullanılan bitkisel ekstrelerde de bulunmaktadır ki, bunlar sıvı ya da katı ilaç ürünlerinde de aktif içerik olarak yer almaktadır.

4.3.1 Nazal Merhemler, Burun Damlaları ve Ovma

Mentol, kafur ve uçucu yağlar ilaç formülasyonuna girmeleri gerektiğinde sadece lipofilik bazlarla karıştırılabilirler. Vazelin ya da lanolin alkolleri nazal merhemler için kullanılırken sabit yağlar burun damlası için kullanılmaktadır. Genel olarak rinolojik ilaçlar, nazal mukozanın normal koruyucu işlevlerini bozmazlar. Hidrofilik preparatlar da bu bakımdan tercih edilirler, çünkü bunlar da siliyer mekanizmanın normal işleyişine zarar vermezler. Yağlı preparatların iki önemli dezavantajı bulunur: Nazal mukusla karışmazlar, bu nedenle mukoza ile yeterli düzeyde temas etmezler ve hidrofobik bazların yüksek viskozitesi siliyer hareketi ciddi düzeyde geciktirir.

Mentolün (doğal olarak nane yaprağı yağından elde edilir, günümüzde genellikle sentetik olarak üretilmektedir) nazal mukoza üzerindeki etkisi konsantrasyona bağlı gerçekleşmektedir. Genellikle kullanılmayan daha yüksek konsantrasyonlar (> %5) lokal irritasyona neden olur. Nöller'e (1967) göre, nazal mukozaya mentol uygulanması iki evreli bir yanıt ortaya çıkarır: İlk evre yaklaşık 30 dakika sürer ve bu evrede hava geçişi azalır ve hatta tıkanır, sonrasındaki evrede ise nazal hava akışı iyileşir. İlk evredeki objektif mukozal şişme artışının aksine, denekler tutarlı bir şekilde rahatlatıcı ve serinlik hissi ve daha kolay nefes alabilme duygusu hissettiklerini bildirmektedir. Rinit ile ilişkili şikayetlerde mentol uygulanması ile elde edilen tamamen sübjektif olan bu iyileşme, kısmen mentolün sıcaklık ve ağrı reseptörleri üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir (Bromm, 1995; Göbel, 1995). Soğuk ve taze havanın da nazal doluluk üzerinde benzer bir etkisi vardır, en dikkat çekici şekilde sıcak bir odadan çıkıp açık havaya girmek şeklinde fark edilebilir (Fox, 1977).

Kafurun (doğal olarak *Cinnamomum camphora*'dan elde edilen ve bugün sentetik olarak üretilen) ve okaliptüs yağının (*Eucalyptus globulus* yapraklarından distilasyon ile elde edilir) etkileri de mentolün etkilerine benzerdir. Detaylı araştırmalar (Burrow ve ark., 1983; Eccles ve Jones, 1987, 1988) bu üç maddenin de nazal mukozada soğuk reseptörlerini uyardığını ve şikayetlerde sübjektif iyileşmeler sağladığını göstermiştir, ancak aslında ölçülebilir bir dekonjestan etki bulunmamaktadır. Bu etkinin olmaması aslında bir avantajdır; çünkü enflamatuvar yanıt doğal bir süreçtir ve onu baskılamak iyileşmeyi geciktirebilir ya da uzatabilir.

İlginç bir diğer husus ise; Bromm ve arkadaşları (1995) ve Göbel ve arkadaşları (1995) tarafından nane yağı (ana bileşik: mentol) ve okaliptüs yağı (ana bileşik: sineol) arasında sıcaklık ve ağrı reseptörleri üzerindeki etkileri bakımından topikal olarak kafa derisine uygulandığında anlamlı bir farklılık tespit edilmiş olmasıdır.

Göğüs ürünleri ve soğuk balsam olarak sınıflandırılan ilaçların çoğu merhemdir; bazıları uçucu yağ içeren yağ ya da parafin bazlı çözeltilerdir. Belirtilen miktar göğüs ve sırt bölgesine sürülür. Lipofilik bileşikler olarak yağlar cilde penetre olur, dolaşıma girer ve bronşiyal mukozaya ulaşır. Bilinmeyen yüzdelikteki bir kısmı da sıcak cilt üstünde buharlaşır ve solunumla vücuda alınır.

Uçucu yağların duş suyuna eklenebilecek bazı formları da mevcuttur: Banyo tuzları, banyo yağları ve esanslar (yani başka katkı içermeyen uçucu yağlar). Uygulama yapılan cildin oldukça geniş yüzey alanına sahip olması göğüs ürünlerine kıyasla çok daha kapsamlı bir emilim ve dağılıma olanak tanır. Emilen uçucu yağ bileşiklerinin bazıları bronşlarda balgam söktürücü etki yaparak akciğerler tarafından dışarı atılır. Perkütan olarak emilen ve dışarı solukla atılan dozlar, banyo suyunda havadan solunan uçucu yağlarla desteklenir.

Aromaterapideki gözlemler (Jackson, 1989) deney hayvanlarında gözlenen doz-yanıt ilişkisi ile tutarlıdır (Boyd ve Sheppard, 1970). Yaklaşık 30 litre sudan oluşan banyo suyu için yaklaşık 150-200 mg'a karşılık gelen 7-9 damla uçucu yağ yağ önerilmektedir. Solunum yolu hastalıkları için favori uçucu banyo yağları okaliptüs yağı, çam iğnesi yağı, ladin iğnesi yağı, kekik yağı ve servi yağıdır.

Kafur, mentol ve genel olarak güçlü kokulu bileşikler ya da bunların uçucu yağlarını içeren ilaçlar, bebeklerin ya da 2 yaşın altındaki çocukların yüz bölgesinde glottik spazm ya da solunum arresti riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Hatta bu hasta grubunda intranazal olarak da kullanılmamaları gerekir. Bu kısıtlamanın dikkate alınmaması (özellikle uçucu yağlarla kendi kendine tedavi uygulamada) hayati risk içeren komplikasyonlara neden olabilmektedir (Lübke ve Brockstedt, 2001).

4.3.2 İnhalasyonla Uygulanan Preparatlar

Uçucu yağlar solunum yoluyla uygulandığında topikal uygulamaya kıyasla çok daha düşük konsantrasyonlarda nazal mukozaya ulaşırlar. Örneğin; mukozaya düşük miktarda ulaşan uçucu yağ aslında siliyer hareketi uyarabilir. Yapılan bir klinik çalışmada; sineol inhalasyonunun kronik obstrüktif bronşiti olan hastalarda siliyer klirensde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Dorow, 1989). İnhalasyon ile alınan alkolün nazal mukoza üzerindeki balgam söktürücü (ekspektoran) etkilerine ilişkin gözlemler (Boyd ve Sheppard, 1970) uçucu yağların salgı akışını uyarabildiğini göstermiştir. Salgıların nazal mukozanın kurumasını engellemesi önemli bir husustur, çünkü mukozal kuruluk siliyer hareketi ciddi şekilde engelleyebilmektedir.

Uçucu yağların solunum yoluyla uygulanmasına ilişkin iki temel metot bulunmaktadır: Buhar inhalasyonu ve kuru inhalasyon. Buhar inhalasyonu aşağıdaki üç teknikten biri ile uygulandığında basit ve etkili bir tekniktir:

- Papatya, nane yaprağı ya da anasonu bir tencerede kaynatmak ve başınızın etrafı bir örtü/havlu ile kapalıyken ortaya çıkan buharı solumak (baş buhar banyosu);
- 1 tatlı kaşığı limon otu yağını buhar cihazına eklemek; papatya ekstresi ve diğer uçucu yağlar da kullanılabilir;
- Uçucu yağ içeren banyo tuzu ilave edilmiş su ile sıcak duş almak.

İnhalasyon cihazları kuru inhalasyon için de kullanılabilir, ancak daha basit bir yöntem ise bir mendile ya da uyku zamanı geldiğinde yastık kıyısına birkaç damla nane yağı damlatmak ve burun yoluyla buharı solumaktır. Daha kolay nefes alma hissi için birkaç nefes yeterli olacaktır. Mentol, nazal mukozadaki soğuk reseptörleri uyardığı için hastanın burnundan giren havaya ilişkin hassasiyetini ve farkındalığını arttırır. Bu ise; nazal hava akışında objektif bir değişimin eşlik etmesi gerekmeyen sübjektif bir yanıttır (Burrow ve ark., 1983; Eccles ve ark., 1987, 1988). Diğer yandan fizyolojik bir gerçek de, termoregülasyonun vazoregülasyonla ilişkili olduğudur (yani; soğuk uyaran vazokonstrüksiyonu uyarma eğilimindedir).

Bu nedenle; uçucu yağların burundaki soğuk reseptörlerini aktive ederek refleks vazokonstrüksiyonu uyarabileceği ve böylece dekonjestan etki gösterebileceği düşünülebilir

(Leiber, 1967). Hamann ve Bonkowsky (1987), nazal hava yolunda objektif iyileşmeyi ortaya koyarak bu hipotezi desteklemiştir.

Ladin iğnesi yağı, çam iğnesi yağı ve terebentin yağı astımlı hastalarda ve boğmaca öksürüğü olan hastalarda bronşiyal spazmları azdırabilir.

4.3.3 Pastiller, Yuvarlak yassı haplar ve Gargaralar

Pastiller (kalıplama/döküm yoluyla yapılan pastiller), yuvarlak yassı haplar (sıkıştırma/basınç uygulamasıyla yapılan bir çeşit pastil) ve gargaralar, ağız ve boğazdaki lokal enflamasyonu yatıştırmak ve öksürme isteğini engellemek için kullanılırlar. Soğuk algınlığına eşlik eden öksürük, nazal hava yolu tıkanmasının bir sonucu olarak gelişebilir. Farengeal mukoza kuruduğu için boğazdaki öksürük reseptörleri daha çok irrite olabilir. Objektif klinik çalışmalar olmasa bile; pastillerin tükürük salgısını arttırarak mukozayı nemli tutabildiğini ve dolaylı olarak öksürüğü durdurabildiğini düşünebiliriz.

Boğaz pastillerinin temel içeriği; sakkaroz, mısır şurubu, glukoz, maltoz, fruktoz gibi şekerler veya şeker alkolleri olan sorbitol veya ksilitol gibi ikame maddelerdir. Yuvarlak yassı haplar ise; daha uzun çözünme süresi açısından sıradan tabletlerden ayrılırlar, dağılabilirliğini sağlayan yardımcı maddeler kullanılmaz ve bu çeşit pastiller çok daha yüksek basınçlarda şekillendirilirler. Bir diğer farklılık ise; bu pastillerin ilaç maddesinin tadını maskelemeleridir (örneğin; bitkisel müsilaj gibi). Şekerlerin yanı sıra uçucu yağlar da aroma düzelticiler olarak kullanılabilir ve bu şekilde ikili fonksiyon elde edilebilir.

Sakız pastiller adlarını ham maddeleri olan Arap zamkından alırlar. Temel olarak şeker, arap zamkı ve muhtemelen diğer hidrokolloidlerden oluşur. Sıvı materyal, katı ilaç malzemeleri, bitkisel ekstreler ve uçucu yağlarla karıştırılır ve kalıplara dökülerek şekillendirilir. Uçucu yağlar; pastiller ve sakız pastillere eklenen tek tıbbi maddedir. Bu amaçla kullanılan en önemli uçucu yağlar veya bileşikler, balzamlar; anason yağı, ökaliptus yağı, rezene yağı, mentol, nane yağı, kekik yağı ve tolu balzamıdır (Tablo 4.2).

Pastiller ve sakız pastiller eriyene kadar ağızda yaklaşık 20-30 dakika tutulurlar. Uçucu yağların buradaki bir işlevi de tükürük salgılanmasını uyaran keyif verici tadı sağlamalarıdır. Artan tükürük salgısı refleks olarak yutma sıklığını arttırır, bununla birlikte; istemli yutma da anlık öksürük isteğinin baskılanmasında yararlıdır.

Gargara, bir sıvının ağızda yutmadan tutulması ve boğaz bölümüne alınıp nefes verilirken havanın zorlanması ile boğazda asılı kalması şeklinde yapılır. Gargara yapmak genellikle faringeal halkayla sınırlı olan ve bademcikleri büyük oranda koruyan bir masaj faaliyetidir. Bu nedenle; gargaralar enflamatuvar orofarenks hastalıkları için endikedir ve iki temel işlevleri bulunur: Ağzı ve farenksi temizlemek ve enflamasyonlu muköz membranlar üzerinde antienflamatuvar etki göstermek. Gargaraların en yaygın içeriği, uçucu yağlar ve uçucu yağ içeren aromatik bitkilerdir. Antienflamatuvar özelliği olan bitkiler de kullanılır ve bunların en dikkat çekici olanları papatya ve tanen içeren bitkilerdir. Oral antisepsis artık bir terapötik hedef olarak görülmemektedir, çünkü yüksek aktif konsantrasyonlar kullanıldığında bile geçici antiseptik etkiler elde edildiği bilinmektedir.

Gargara, sıcak infüzyon formunda ya da sıvı ticari ürün olarak kullanılabilir. Ticari gargaraların fitoterapötik bileşenleri; uçucu yağlar ve papatya (antienflamatuvar), adaçayı (uçucu yağlar, acı madde, tanenler) ya da beş parmak otu kök sapından (tanenler) elde edilen ekstrelerdir. İzlanda yosunundan elde edilen kısmen yoğunlaştırılmış sulu ekstreler de kullanılır.

4.4 Öksürük İlacı ve Ekspektoran Olarak Kullanılan Uçucu Yağlar

Boğaz pastilleri ve diğer ağız içi öksürük ilaçları, uçucu yağları tek başına ya da diğer tıbbi bileşiklerle kombine halde içerebilirler. Anason yağı, ökaliptüs yağı, rezene yağı, mentol, nane yağı, kekik yağı ve tolu balsamı yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 4.2). Uçucu yağların işlevi, tükürük üretim ve salgılanmasını arttırarak yutma refleksini aktive eden hoş bir tat hissi uyandırmaktır.

İstemli yutma yaklaşan öksürüğü baskılayabilir. Öksürük pastilleri ve damlaları hastaların öksürme isteklerini istemli olarak kontrol etme çabalarında yardımcı olur (Walther, 1979).

Tablo 4.2.
Öksürük ilaçlarında kullanılan uçucu yağlar

Uçucu yağ (Latince adı)	Kaynak	Ana bileşikler	Duyusal özellikler
Anason yağı (Anisi aetheroleum)	*Pimpinella anisum*'un (Anason) olgun meyveleri	% 90 *trans*-anetol	Anasonun baharatlı kokusu, tatlı lezzet
Ökaliptus yağı (Eucalypti aetheroleum)	Sineol içeren ökaliptus türlerinin taze yaprakları	% 70 sineol (=ökaliptol)	Kafur benzeri koku; başta buruk tat, sonra serinletici
Rezene yağı *(Foeniculi aetheroleum)*	Tatlı rezenenin olgun meyveleri, *Foeniculum vulgare var. vulgare*	% 50-70 *trans*-anetol, % 10-23 fenkon	Anasona benzer koku; tadı başlarda tatlı, sonra acılaşır ve kafura benzer
Nane yağı (Menthae piperitae aetheroleum)	*Mentha piperita*'nın (Nane) çiçekli uçları	% 40-55 Mentol, % 10 mentol esterleri, % 10-35 menton	Mat sarı sıvı, hoş ve ferah nane kokusu, tadı başlarda buruk, sonrasında serinletici
Kekik yağı (Thymi aetheroleum)	*Thymus vulgaris*'in (kekik) taze çiçekli uçları	% 30-70 timol, % 3-15 karvakrol	Kademeli olarak kırmızılaşan renksiz sıvı, fenolik (tıbbi) koku ve buruk tat
Tolu balsamı (Balsamum tolutanum)	*Myroxylon balsamum*'un kabuğun çizilmesi ile elde edilen balzam	Benzoik ve sinnamik asit esterleri (iyi analiz edilmemiş)	Hamursu, kırmızı-kahverengi kitle, vanilyayı andıran bir koku, birazcık acı, buruk bir tat

Pratikteki kullanımda antitussifler ve ekspektoranlar (balgam söktürücüler) arasında net bir ayrım yapmak genellikle mümkün değildir. Bronşlardaki mukus öksürüğü uyarır, bu nedenle balgam söktürücüler dolaylı olarak antitussif etki gösterirler. Diğer taraftan, güçlü bir öksürük mukus salgılanmasını arttırır ve dolayısıyla; antitussifler aşırı mukus üretimini azaltabilirler (Kurz, 1989). Farmakolojik tanımlarına göre ekspektoranlar, bronşiyal salgıların kıvam, oluşum ve taşınmalarını etkileyebilen ilaçlardır.

Bitkisel kaynaklı ekspektoranlar yüzyıllardır deneyimlere dayalı olarak kullanılmaktadır. Üç mekanizma üzerinden faaliyet gösterdiklerine inanılmaktadır: Mukus viskozitesinin azaltılması (kısmen çay preparatlarının su içeriği sayesinde), gastropulmoner refleks mekanizması ve temelde uçucu yağların bronşiyal bezler üstündeki doğrudan etkisi sayesinde salgıların sıvılaştırılması. Bronkomukotropik ajanlar (Ziment, 1985) doğrudan bronşiyal bezleri uyarır ve aktivitelerini arttırır. Bu ajanlar haricen inhalasyon yolu ile alınabilir ya da bronşlardan boşaltım için oral olarak kullanılabilirler. Uçucu yağların ve aromatik bitkilerin bronkomukotropik özellikleri bulunur (Ziment, 1985).

Ekspektoran olarak kullanılan başlıca uçucu yağlar Tablo 4.3'te görülmektedir. Bu yağlar, antitussif olarak kullanılan uçucu yağlardan tam olarak ayırt edilemezler (Tablo 4.2). Uçucu yağlar oral uygulama sonrasında başarılı şekilde emilirler ve kısmen akciğerler aracılığıyla dışarı atılırlar.

Tablo 4.3.
İnhalant, soğuk algınlığı merhemleri veya kapsüllerinde kullanılan uçucu yağlar. Ayrıca Bkz. Tablo 4.2.

Uçucu yağ (Latince adı)	Kaynak bitki (Familya)	Ana bileşikler	Açıklamalar
Ladin iğnesi yağı (Piceae aetheroleum)	*Pinus excelsa, Abies* türleri (Pinaceae)	%20-40 Bornil asetat, *α* ve *β* pinen, *β*-fellandren	
Kajeput yağı (Cajuputi aetheroleum rectificatum)	*Melaleuca* türlerinin yaprakları (Myrtaceae)	%65 sineol (=ökaliptol)	Ökaliptus yağını andırır (Bkz. Tablo 4.1)
Çam iğnesi yağı (Pini aetheroleum)	*Pinus sylvestris* (Pinaceae)	%80 Monoterpen hidrokarbonlar, *α* -pinen ve 3-karen dahil	
Mirtol	Botanik kökeni tam olarak bilinmemektedir	Temel olarak sineol (ökaliptol), *α*-pinen ve limonen	
Niaouli yağı	*Melaleuca viridiflora* (Myrtaceae)	Kajeput yağına benzer, temel bileşik sineol (=ökaliptol)	
Rektifiye terebentin yağı (Terebinthinae aetheroleum rectificatum)	*Pinus palustris* ve diğer *Pinus* türleri (Pinaceae)	%90 monoterpen hidrokarbonlar: *α* ve *β* pinen	Başlangıç materyali ağaç gövdesinden elde edilen sakız terebentinidir.
Sitronella yağı (Citronellae aetheroleum)	*Cymbopogon winterianus* ve *C. nordus* (Poaceae)	Geraniol, nerol gibi monoterpen alkoller ve sitral ve sitronellal gibi ilgili aldehitler	Genellikle limon otu yağı ya da Hint otu yağı adı altında satılır.

Dışarı atılan moleküller bronşlardan geçtikçe, bronşiyal mukoza üzerinde seröz glandüler hücreler ve siliyer epitel hücreleri uyararak etki gösterirler.

4.4.1 Hastalar ve Gönüllüler Üzerinde Farklı Preparatlarla Gerçekleştirilen Çalışmalar

Tüm uçucu yağlar mukoz membran tahrişine neden olur. Çok az ya da tespit edilemeyecek kokuya sahip eser miktarlar bile, mukozal yüzeylerde lokal etkiler gösterebilmektedir (Boyd ve Sheppard, 1970a). Uçucu yağların etkilerinin özgünlüğü oksidanlarla saflaştırılan terebentin yağı (Ozothine®) ile gerçekleştirilen çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu ürün; kimyasal olarak monoterpen alkoller, aldehitler ve ketonların karışımıdır ve bunlar arasında en dikkat çekici olanlar; verbenol, verbenon, mirtenol, mirtenal ve pinokarveol'dür. Etkilerini özetleyecek olursak; seröz bronşiyal bez fonksiyonlarını uyarır ve mukoz glandüler hücre aktivitesini intravenöz uygulama sonrasında baskılar (Bauer,1973), yüzey gerilimini azaltır (sürfaktan etki) (Zänker ve Blümel,1983) ve 10^{-7} g/mL ve üzeri konsantrasyonlarda mukosiliyer aktivite ve trakeobronşiyal klirensi iyileştirir (Iravani, 1972). Bronşiyal bezler üzerindeki doğrudan etkisi de incelenmiştir; terebentin yağı selektif olarak seröz bezleri uyarırken mukoz bezlerin fonksiyonunu engeller ve salgıların sıvılaşmasını sağlar (Lorenz ve Ferlinz, 1985).

Uçucu yağları içeren bazı tıbbi ürünlerin etkinliğini test etmek için kontrollü klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Teofilin ve beta-adrenerjik ilaç ile tedavi gören kronik obstrüktif bronşit hastaları ile plasebo kontrollü çift kör çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu tedaviye, aktif içerik olarak mentol, kafur, ökaliptus yağı ve çam yağı içeren bir merhem eklenmiştir. İstatistiksel analizler bu tedavi şeklinin, plasebo destekli tedaviye kıyasla objektif parametreler (pulmoner fonksiyon, tükürük miktarı) ve sübjektif parametreler (öksürük, soluk alırken zorlanma, akciğer sesleri) açısından anlamlı şekilde daha iyi olduğunu göstermiştir (Linsenmann ve Swoboda, 1986). Akut trakeobronşitli hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda uçucu yağların kapsül şeklinde (anetol, sineol ve cüce çam iğnesi yağı içeren) kullanımından sonra plaseboya kıyasla daha fazla mukolitik etki oluşturduğu belirlenmiştir (Stafunsky ve ark., 1989; Linsemann ve ark., 1989). Kronik obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise; oral olarak uygulanan çam yağı, limon yağı ve sineol kombinasyonunun mukosiliyer klerensi arttırma konusunda ambroksol kadar başarılı olduğu belirlenmiştir (Dorow ve ark., 1987).

Çok bileşikli bir uçucu yağın soğuk algınlığı semptomlarının tedavisindeki etkinliğini ve toleransını test etmek için toplam 160 hasta üzerinde iki kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Kontrol gruplarına etanol ya da plasebo verilirken test grupları ise; tüm test preparatlarına portakal ya da vanilya aroması eklenerek körleştirilmiştir. Bir hekim tarafından 7 günlük tedavi süresi boyunca 5 sübjektif semptom değerlendirilmiştir. Genel kırıklık, baş ağrısı ve beden ağrıları, boğaz ağrısı ve yutma zorlukları semptomları için ortalama skorlarda istikrarlı bir düşüş izlenmiştir. Bu düşüş yağ ile tedavi edilen grupta kontrole kıyasla anlamlı bir şekilde daha fazla görülmüştür. Uçucu yağ ve plasebonun ök-

sürük, ses kısıklığı ve burun akıntısı üzerindeki etkilerinin eşdeğer olduğu tespit edilmiştir. Bu tanımlayıcı sonuçlar sübjektif semptomların yanı sıra lokal farengial bulguları da içeren istatistiksel faktör analizi ile doğrulanmıştır (Schneider, 1997).

4.4.2 Sineol (Ökaliptol)

Ökaliptus yağının yaklaşık %70'i sineolden oluşur, bu nedenle eşanlamlısı (sinonimi) ökaliptol'dür (Tablo 4.1). Sineol birden çok anlamı olan bir terimdir; ya sineol içeren ökaliptus yağından fraksiyonel kristalizasyon veya distilasyonla izole edilen saf kimyasal maddeyi ya da sineol olarak bilinen ticari tıbbi ürünü ifade etmek için kullanılır. Farmasötik ürünün sineol içeriği sadece %80-90'dır ve basit bir şekilde, ökaliptus yağlarının sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit çözeltisi ile muamele edilmesi yoluyla üretilir. Bu işlem kafur benzeri kokusu ve etkisi, serinletici bir tadı olan şeffaf ve renksiz bir sıvının meydana gelmesini sağlar.

Sineol'ün antispazmodik, sekretagog, sekretolitik, antimikrobiyal ve fungusidal özellikleri bulunmaktadır. Tavşanlarda sineol inhalasyonu ile gerçekleştirilen deneylerde yüzey gerilimini azaltarak sürfaktan benzeri bir aktivite sergilediği ortaya konmuştur (Zänker ve ark., 1984).

Römmelt ve arkadaşları (1988) buhar inhalasyonu yoluyla uygulanan terpenli merheme (%9.17 sineol) 10 dakikalık maruziyet sonrasında 1,8-sineol'ün farmakokinetiğini incelemiştir. Alveolar emilimini takiben venöz kandaki C_{max} 200 ng/mL, yarılanma ömrü ise 35.8 dakika olarak belirlenmiştir. 10 ng/mL'ye kadar ki düşük konsantrasyonlar siliyer frekanstaki artışla ilişkilendirilmiştir.

Advers etkiler olarak ise; sineol'ün dahilen kullanımı sonrasında nadir vakalarda mide rahatsızlığı, haricen kullanım sonrasında ise; sık görülmeyen bir şekilde ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Sıçanlardaki LD_{50} düzeyi vücut ağırlığı açısından 3480 mg/kg olarak belirlenmiştir. Sineol'ün geniş bir terapötik aralığı bulunmaktadır ve neredeyse hiç sineol toksisitesi bildirilmemiştir. Patel ve Wiggins (1980), ökaliptus yağı ile bir ilaç zehirlenmesi bildirmiştir.

Ökaliptus yağının dahili kullanımına ilişkin Komisyon E monografında, ortalama günlük doz üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde 0.3-0.5 g olarak önerilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998).

4.4.3 Anason Yağı ve Anetol

Alman Farmakopesi 9'da belirtildiği gibi; anason yağı, *Pimpinella anisum* (Apiaceae familyasından, Şek-4-4) veya *Illicium verum*'un (Illiciaceae familyası) olgun meyvelerinden (sıklıkla tohum adı verilir) elde edilen bir uçucu yağdır. Temel bileşiği (%80-90) anason yağının dondurulmasıyla elde edilen anetoldür.

Anason yağı renksiz ve şeffaf bir sıvıdır ve baharatlı bir kokusu, tatlı ve aromatik bir tadı vardır; dondurulduğunda beyaz kristalsi katı bir yapıya bürünür. Anetol 20-22°C'de eriyen beyaz kristaller oluşturur.

Şekil 4.4. ▶ Anason *(Pimpinella anisum)*.



Anason yağı ve anetolün balgam söktürücü (ekspektoran) etkileri muhtemelen bronşiyal epitelin siliyer aktivitesini uyarabilme kabiliyetlerine dayanmaktadır. Ayrıca *in vitro* olarak antispazmodik ve antibakteriyel etkileri ortaya konmuştur.

Anetol sağlıklı deneklerin gastrointestinal sistemlerinde hızlıca emilmektedir. İdrar (%54-69) ve soluk alıp verme sırasında dışarı verilen hava (%13-17) ile hızlı bir şekilde elimine edilmektedir. Temel metaboliti 4-metoksihippürik asittir (yaklaşık %56); ilave metabolitler ise 4-metoksibenzoik asit ve bugüne dek tanımlanmamış olan üç diğer metabolittir (Caldwell ve Sutton,1988; Sangister ve ark.,1987). Dozun değiştirilmesi insanlarda metabolit dağılım düzenini değiştirmemektedir; ancak fare ve sıçanlardaki bulgular bunun tersidir (Sangister ve ark., 1984). Bu sonuçlar, hayvan deneylerine dayanarak, insanlarda daha yüksek dozlarda anetolün yıkımından sorumlu enzim sistemini bloke edebileceği varsayımını desteklememektedir.

Advers etkiler ise; sık olmayan alerjik cilt reaksiyonlarından oluşmaktadır (Opdyke,1973). Farklı hayvan türlerindeki (sıçan, fare, kobay) LD_{50} değerleri *trans*-anetol için vücut ağırlığına göre 2090 ve 3050 mg/kg aralığında değişmektedir. *Cis* türevi en az 15 kat

daha toksiktir. Günümüzde *cis*-anetolün, anetol ya da anason yağında izin verilen en yüksek düzeyine ilişkin herhangi bir düzenleme bulunmamaktadır. Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalar karsinojenik etkilere dair spekülasyonları yalanlamıştır (Drinkwater ve ark., 1976; Miller ve ark., 1983; Newberne ve ark., 1989; Truhaut ve ark., 1989).

Anason yağı ve anetolün dahili ve harici kullanımı için endikasyonlar, üst solunum yolu hastalıklarıdır. Anason yağına ilişkin Komisyon E monografında bu endikasyon için önerilen ortalama günlük doz, 3 g ham drog ya da 0.3 g uçucu yağ şeklindedir (Blumenthal ve ark., 1998).

4.4.4 Mirtol (Gelomyrtol®)

Mirtol (ticari adı; Gelomyrtol®) terebentin yağı ve ökaliptus yağını andıran hoş bir kokuya sahip bir uçucu yağdır. Gelomyrtol® aşağıdaki içeriklere sahip olacak şekilde üretilmektedir: En az %25 limonen, %25 sineol ve %6.7 (+)-αpinen. Literatürlerde bileşenlerin botanik kökenine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Mirtol'ün kimyasal bileşimi ökaliptus yağına benzemektedir ve farmakolojik olarak antioksidan ve antienflamatuvar etkilerle desteklenmiş mukolitik özellikler gösterir (De Mey ve Wittig, 2002). Açıkçası, mirtol uçucu yağlardan elde edilen yapay bir karışım olduğu için bitkisel ilaç olarak sınıflandırılmamaktadır; ancak uçucu yağlar ve uçucu yağlardan elde edilen bileşikler grubundadır. Bununla birlikte aslında; Almanya'da "akut ve kronik bronşit ve sinüzit" için kullanımı onaylıdır. Gelomyrtol® Almanya'da en çok reçete edilen bitkisel ilaçlar arasında olduğu gibi (Bkz. ekteki Tablo A3) aynı zamanda; modern klinik çalışmalarda etkinliği başarılı şekilde kanıtlanmış olan uçucu yağ bazlı ilaçlardan birisidir.

Özel muayenehanelerde hekimler tarafından gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada; Mirtol'ün etkinlik ve toleransı akut sinüziti olan 331 hastada plasebo karşısında test edilmiştir. Sinüzitin şiddeti; baş ağrısı, baş öne eğildiğindeki ağrı, trigeminal sinir çıkış noktalarına basıya hassasiyet, nazal akıntı, akıntı miktarı, tıkalı nazal nefes alma, kırgınlık ve ateş temelinde tüm semptomlar 0 ile 3 arasında puanlanarak değerlendirilmiştir. İlaç uygulaması 4 x 300 mg/gün Mirtol veya plasebo şeklinde gerçekleştirilmiştir ve tedavi ortalama 1 hafta sürmüştür. Semptom skoru Mirtol grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir azalma sergilemiştir (9 puana karşı 10.3). Mirtol'le tedavi edilen hastaların %23'ünde antibiyotiklerle tedaviye ihtiyaç duyulmuşken plasebo grubunda bu değer %37 olarak gözlenmiştir. Mirtol'ün yan etkileri 9 vakada ağrı ya da epigastrik basınç, şişkinlik ya da bulantı gibi abdominal şikayetlerden oluşmuştur (Federpil ve ark., 1997).

Bir diğer çok merkezli randomize ve çift kör çalışmada günde 3 kez 300 mg doz şeklinde uygulanan Mirtol, kronik bronşitli 246 hastada plaseboya karşı test edilmiştir. Tedavi 6 ay uygulanmıştır. İlaç etkinliği ise; şiddetlenme hızı, antibiyotik ihtiyacı, semptom skoru ve yaşam kalitesi skoru ile değerlendirilmiştir. Mirtol grubunda şiddetlenme hızı oranı %53 iken plasebo grubunda bu değer %72 olmuştur ($p<0.01$). Yaşam kalitesi ve genel sağlık; Mirtol grubunda plaseboya kıyasla daha iyi olma eğiliminde görülmüştür. Advers etkiler genel olarak hafif ve orta şiddette abdominal rahatsızlık olarak bildirilmiştir. Ve Mirtol ile plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Meister ve ark., 1999).

Bir diğer randomize çift kör çalışmada 2 haftalık kullanımda Mirtol (1-14 gün arası 4 x 300 mg), sefuroksim (1-6 gün arası 2 x 250 mg/gün), ambroksol (1-3 gün arası 3 x 30 mg ve 4-14 gün arası 2 x 30 mg) ve plasebo etkinlik ve tolerans açısından karşılaştırılmıştır. Ayakta tedavi gören ve en fazla 5 gündür akut bronşiti olan, FEV_1 değeri %75'in üzerinde ve kronik hava yolu rahatsızlığına ilişkin herhangi bir klinik kanıt bulunmayan 676 erkek ve kadın hastadan oluşan klinik bir çalışmada, başlangıçta (birinci vizit), 1 ve 2 hafta tedavi sonrasında (ikinci ve üçüncü vizit) ve tedaviden 2 hafta sonra (dördüncü vizit) muayene sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuç ölçümleri olarak; tedaviye yanıt verenler ve vermeyenlerin oranları, klinik bulgular (anormal oskültasyon), semptomlar (geceleri ve gün boyu öksürük kayıtları, tükürük kıvamı, genel sağlık), FEV_1, ilaç etkinliğinin genel değerlendirmesi, nüks olmaması ve tolerans değerlendirilmiştir. Her ne kadar tüm tedavi gruplarında semptomlar hızlıca iyileşmiş olsa da; plasebo grubunda gerileme daha yavaş ve tamamlanma düzeyi daha düşük olarak gözlenmiştir. Plasebo grubundaki 36 hastada (%20 .9) akut bronşitte görülen ciddi şiddetlenmeler nedeniyle çalışma 1 hafta sonra sona erdirilmiştir (tedaviye yanıt vermeyenler). Sonraki haftanın sonunda (üçüncü vizit), plasebo grubundaki 19 hasta (%11) "daha tedaviye yanıt vermişlerdir" şeklinde sınıflandırılmıştır. Standardize uçucu yağ karışımı olan Mirtol'le tedavi edilen hasta grubunda tedaviye yanıt vermeyen hasta oranı ikinci vizitte sadece %5.3, üçüncü vizitte ise %1.2 olarak tespit edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında ikinci vizitte tedaviye yanıt verenlerin oranları Mirtol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ($p<0.001$), sefuroksim ve ambroksol ile tedaviye yanıt verenlerle benzer düzeyde bulunmuştur. Aktif tedavilerin plaseboya üstünlükleri, tedavi grupları arasında küçük farklılıklar olmakla birlikte, kalan kriterlerin tamamında teyit edilmiştir. Tedaviler başarılı şekilde tolere edilmiştir (Matthys ve ark., 2000; De Mey ve Wittig, 2002).

4.5 Müsilajlı Bitkiler

Refleks bir eylem olarak öksürük, solunum sistemi mukozasındaki mekanik irritasyon ile tetiklenir. Farenks, larenks ve trakeada mekanik uyaranlara son derece hassas reseptörler bulunur (Gysling, 1976; Hahn, 1987). Bitkilerdeki müsilaj, mukozal yüzeyin üzerini kaplayarak koruyucu bir etki oluşturarak öksürüğü engelleyebilmektedir (Kurz, 1989). Gözlenen bu etki farenks ile sınırlıdır; çünkü müsilajlar makromolekül olarak emilmezler ve bu nedenle oral uygulama sonrasında trakeobronşiyal mukozaya erişemezler. Müsilajlı bitkilerin bilinen bir yan etkisi yoktur, ancak öksürük otu yaprakları pirolizidin alkalodi içeriği nedeniyle kontrendike olabilir (bu nedenle bu bitki Tablo 4.4'te yer almamaktadır). Her ne kadar potansiyel karsinojenik olan pirolizidin alkaloit içeriği son derece düşük olsa da ve çok düşük bir risk barındırsa da; ürünlerin daha yüksek alkaloit içeriği olan öksürük otu yaprağı türleri veya kendisi de pirolizidin alkaloitleri içeren veba otu (*Petasites hybridus*) yaprakları ile karıştırılmış olması her zaman mümkündür. Tarımsal olarak üretilen öksürük otu varyetelerinin de mevcut olması nedeniyle artık bitkilerin doğadan toplanmak zorunda olmadığı da eklenmelidir (Kopp ve ark., 1997). Piyasadaki diğer müsilajlı bitkiler, ebegümeci yaprakları ve İzlanda yosunudur. İzlanda yosunundan izole edilen polisakkaritlerin "immünomodülatör" etkileri de ortaya konmuştur (Ingolfsdottir ve ark., 1998).

Sinirli ot bitkisinin antitussif etkinlik ve toleransı, akut solunum yolu enfeksiyonu ve bronşiti olan 593 hasta üzerinde gözlemsel bir klinik çalışma ile test edilmiştir.

Tablo 4.4.
Öksürük ve boğaz ağrısı tedavisinde çay ya da pastil olarak kullanılan müsilajlı bitkiler.

Bitki (Latince adı)	Bitki (Familya)	Bileşikler	Hazırlama
Hatmi kökü (Althaeae radix)	***Althaea officinalis*** **(Malvaceae)**	**%5-10 müsilaj**	**%2-5 infüzyon ya da soğuk su masserasyon (1-2 tatlı kaşığı/150 mL)**
İzlanda yosunu (Lichen islandicus)	*Cetraria ericetorum* ve *C. islandica* (Parmeliaceae)	Yaklaşık %50 glukan türü müsilaj, ana bileşik olarak likenin	%1-2 infüzyon (1-2 tatlı kaşığı /150 mL)
Sığırkuyruğu çiçeği (Verbasci flos)	***Verbascum densiflorum*** **ve *V. phlomoides*** **(Scrophulariaceae)**	**%3 yapısı bilinmeyen türde müsilaj**	**%1-2 infüzyon (3-4 tatlı kaşığı /150 mL)**
Ebegümeci yaprağı (Malvae folium)	*Malva sylvestris* ve *M. neglecta* (Malvaceae)	%8 bilinmeyen tersiyer yapıda müsilaj; arabinoz, glukoz, galaktoz ve galakturonik asit de temel bileşikler olarak bulunur	%2-3 infüzyon (3-4 tatlı kaşığı /150 mL)
Ebegümeci çiçeği (Malvae flos)	***Malva sylvestris*** **ssp. *mauritaniana*** **(Malvaceae)**	**Ebegümeci yaprağındaki gibi yaklaşık %10 müsilaj**	**%2 infüzyon (2 tatlı kaşığı /150 mL)**
Sinirli ot (Plantaginis lanceolatae herba)	*Plantago lanceolata* (Plantaginaceae)	Yaklaşık %6 müsilaj, bazıları ramnogalakturonan, arabinogalaktan ve glukomannandır; %1-2 okubin içeren iridoid glikozitleri	%2 infüzyon (3-4 tatlı kaşığı /150 mL)

Yaşları 6 ile 70 arasında değişen hastalar üzerinde tedavi 10 gün süresince devam etmiştir. Terapötik etkinlik, 13 ayrı skor hesaplanarak ve bunları toplayıp toplam skorun elde edilmesiyle değerlendirilmiştir. Gözlem süresi için toplam skor %65 ve öksürük semptomları ve göğüs rahatsızlığı skorları da %70-80 oranında düşmüştür. 593 hasta arasında sadece 7 hasta advers reaksiyon bildirmiştir ve bunlardan 5 tanesi diyare (ishal) olarak gözlenmiştir. Hastaların hiçbirisinde tedavinin sona erdirilmesini gerektirecek kadar ağır yan etki gözlenmemiştir. Hastalar 7 farklı yaş grubuna ayrılmıştır ve tüm yaş gruplarında yaklaşık olarak aynı yanıt düzeyleri elde edilmiştir (Kraft, 1997).

4.6 Saponin İçeren Bitkiler

Saponinler, terpen yapısında aglikon içeren glikozit yapısındaki sekonder metabolitlerdir. Su ile çalkalandıklarında kalıcı köpük oluşturma eğilimlerinden dolayı deterjana benzerler.

Saponinlerin buruk ve/veya acı bir tadı vardır ve mukoz membranları tahriş ederler. İnce toz halindeki saponinler hapşırma, göz iltihabı ve lakrimasyona (göz yaşarması) neden olur. Sürfaktan özelliklerinin yanı sıra saponinler, tüm biyolojik membranların ge-

çirgenliğini de değiştirirler. Yüksek konsantrasyonlarda kan veya dokulara girdiklerinde toksik etki yaratırlar. Polar yapıları nedeniyle saponinler oral olarak alındıklarında gastrointestinal sistemde düşük miktarlarda emilirler, böylece sistemik etki yaratamazlar. Balgam söktürücü etkilerine, parasempatik sistem üzerinden bronşlardaki mukoz bezleri refleks olarak uyaran gastrik mukozanın aracılık ettiği düşünülmektedir. Saponin içeren balgam söktürücülerin yüksek dozları mide rahatsızlığı, bulantı ve kusmaya neden olur. Yüksek dozlarda kusmaya neden olan tüm maddeler balgam söktürücü olarak düşük dozlarda alınmalıdır (emetik dozun 1/10 kadarı). Emetik etkili bir örnek, ipeka kökünden elde edilen bir alkaloit olan emetindir. Saponinlerin sıradan dozları bile hassas mideye sahip hastalarda olumsuz yan etkilere neden olabilir.

Genellikle balgam söktürücü (ekspektoran) olarak kullanılan saponin içerikli bitkiler Tablo 4.5'te görülmektedir. Bu listede meyan kökü yer almamaktadır. Meyan kökünde bulunan glisirizin saponin olarak sınıflandırılır. Ancak meyan bitkisi, saponinlerin karakteristik biyolojik ve farmakolojik özelliklerinin tümünü taşımamaktadır. Sonuç olarak da meyan kökü ve preparatları refleks etkili ekspektoranlar sınıfına dâhil edilmezler. Glisirizinin balgam söktürücü etkisini sergilediği mekanizma daha ayrıntılı inceleme gerektirmektedir. Fakat yine de meyan ve meyan ekstreleri çaylarda ve öksürük şuruplarında aroma verici olarak faydalıdır.

Tablo 4.5.
Balgam söktürücü olarak kullanılan saporin içerikli bitkiler

Drog adı (Latince adı)	B itki adı (Familya)	Saponin tipi	Açıklamalar
Sarmaşık yaprağı (Hederae folium)	*Hedera helix* (Araliaceae)	Hederakozit denen nötral bis-desmozitler, aglikon olarak oleanolik **ve 28-hidroksioleanolik asit ile, ayrıca hederin türü monodesmozitler, toplam saponin içeriği % 3-6**	İnfüzyon olarak kullanılmaz. Ekstreler ilaçlarda kullanılır, ortalama günlük doz 0.3 **g ham droğa denktir. Taze yapraklar cilt irritasyonuna neden olabilir; kontakt alerjen ise asetilen bağları taşıyan bir alifatik C alkol** olan falkarin**ol'dür.**
Çuha kökü (Primulae radix)	*Primula veris* ve/ veya *P. elatior* (Primulaceae)	Monodesmozidik triterpen saponinler (%5-10), temel saponin ise primulik asit A	İnfüzyon veya tentür olarak kullanılır, günlük dozu 1 g ham droğa denktir.
Panama ağacı kabuğu (Quillajae cortex)	***Quillaja saponaria* (Rosaceae)**	**Triterpen saponinler (%10)**	**Tek doz 0.2 g ham drog, 10 g** dekoksiyona (%2) **ya da 1.0 g** tentüre karşılık gelir.
Senega yılan kökü (Polygalae radix)	*Polygala senega* (Polygalaceae)	%6-10 bisdesmozidik triterpen saponinler	Tek doz 1 g ham drog, 20 g dekoksiyona (%5) veya 2.5 g tentüre (1:5) karşılık gelir.

Bazı kombinasyon ürünler, saponin içeriği olarak *Gypsophila* (Çöven) türünden elde edilen preparatlar içerebilmektedir. Bu bitkiler kuru iklimleri tercih eden (örneğin; uzun bahar yıldızı) çok yıllık bitkiler ya da çalılardır. *Gypsophila*'dan elde edilen saponin ise; kompleks bir kimyasal karışımdır. Hemolitik indeks hesaplamada kullanılan standart saponin de bu saponindir.

Grindelia (bir tür fundalık) tentürü bazı kombinasyon ürünlerin bir bileşeni olup az miktarlarda saponin içermektedir. Güneybatı ABD'ye has olan *Grindelia* türlerinin toprak üstü kısımları çiçeklenme döneminde toplanır ve kurutularak %0.3 oranında uçucu yağ içeren ham drog elde edilir. *Grindelia*'nın ekspektoran etkili olduğuna inanılmaktadır, ancak bu konu ile ilgili farmakolojik bir çalışma yapılmamıştır.

Kontrollü ve çok merkezli bir çalışmada; 761 özel hekim 60 mg yabani çuha kökü (*Primula veris*) ekstresi ile 160 mg kekik (*Thymus vulgaris*) ekstresi içeren kombinasyon ürünü, akut bronşiti olan toplam 7783 hasta üzerinde test etmişlerdir. 12 yaşın altındaki çocuk hasta sayısı 2000 olarak kayıt edilmiştir. Toplam 4629 hasta bu kombinasyon ürününü 10 gün boyunca, 3154 hasta ise; referans ilaçları, temel olarak N-asetilsistein ve ambroksol, aynı süre boyunca kullanmıştır. Standart derecelendirme ölçeği kullanan hekimler ve hastalar, 10 günlük tedavi süresinin başlangıcı ve sonundaki semptom ve belirtileri derecelendirmiştir. Gerçekleştirilen istatistiksel analizler, bitkisel kombinasyon ürünün etkinlik bakımından N-asetilsistein ve ambroksol ile kıyaslandığında az da olsa daha iyi olduğunu ve tolerans düzeylerinin ise; önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu pozitif sonuç, çocuk ve yetişkin alt gruplarında eşit şekilde gözlenmiştir (Ernst ve ark., 1997b).

4.6.1 Sarmaşık Yaprağı Ekstresi

Tek bitki içeren preparat olarak yaygın şekilde reçete edilen ve saponin içeren tek bitki (Bkz. Tablo A2) sarmaşıktır (*Hedera helix*, Şek. 4.5). 1988 tarihli Komisyon E monografında, sarmaşık yapraklarının üst solunum yolundaki akıntılı hastalıkların (nezle gibi) tedavisinde ve kronik enflamatuvar bronşiyal hastalıkların semptomatik tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir. Önerilen ortalama günlük doz 0.3 g kuru bitki veya eşdeğer ekstre dozudur (Blumenthal ve ark., 1998). Kronik obstrüktif bronşit hastaları üzerinde gerçekleştirilen 4 kontrollü çalışmada su-etanol ekstresinin (%30 etanol, bitki/ekstre oranı 5-7:1, marka adı Prospan®) yetişkinlerde (Meyer-Wegener ve ark., 1993) ve çocuklarda (Gulyas ve ark., 1997; Mansfeld ve ark., 1997, 1998) terapötik olarak etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmalardan birisi 25-70 yaş aralığında, kronik obstrüktif bronşit tanısı almış 99 erkek ve kadın üzerinde gerçekleştirilen prospektif ve çift kör bir çalışmadır. Günlük ortalama yaklaşık 60 mg sarmaşık ekstresi (400 mg ham droğa eşdeğer) ile dört haftalık tedavi süresi için 90 mg ambroksol karşılaştırılmıştır. Terapötik etkinliği değerlendirmede kullanılan kilit parametreler; spirometrik olarak ölçülen vital kapasite ve bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, göğüs oskültasyonu ve hekimin gerçekleştirdiği genel etkinlik derecelendirmesi olarak belirlenmiştir. Her iki tedavi şekli tüm test kriterlerinde eşit şekilde derecelendirilmiş ve arada istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir. Sarmaşık ekstresi alan 7 hasta ve ambroksol alan 6 hasta advers reaksiyonlar bildirmiş, sadece bir hasta (ambroksol kullanan) yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır (Meyer-Wegener ve ark., 1993).



Şekil 4.5. ▲ Sarmaşık *(Hedera helix)*.

Aynı ekstrenin su-etanol solüsyonu da randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çapraz bir çalışmada 4-12 yaş arası ve bronşiyal astım tanısı almış 24 çocuk üzerinde test edilmiştir. Uygulanan protokolde 3-5 günlük arınma dönemi ile birlikte dönüşümlü olarak 3 gün tedavi uygulanmıştır. Sarmaşık ekstresinin günlük dozu 35 mg olup; 210 mg ham droğa eşdeğerdir. Tüm ilaçlar ve tüm ölçümler, aynı gün ve aynı saatlerde uygulanmıştır. Temel test parametresi hava yolu direnci olarak belirlenmiştir. İkincil parametreler ise; intratorasik gaz hacmi, artık hacim ve diğer bazı spirometrik parametrelerden oluşmuştur. Sarmaşık ekstresi ile tedavi edilen çocuklar plasebo ile kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan uygun iyileşmeler gözlenmiştir (özellikle hava yolu direnci ve intratorasik gaz hacminde) (Mansfeld ve ark., 1998).

Aynı araştırmacı grubu 5-11 yaş arasında, hastanede yatan 26 çocuk üzerinde bir başka randomize çapraz çalışma gerçekleştirerek oral alınan alkol bazlı solüsyon ile supozituvar formunda kullanılan ekstrenin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Oral ve rektal olarak kullanılan ekstreler yaklaşık 1:5 doz oranında uygulandıklarında etki açısından eşdeğer bulunmuşlardır (Mansfeld ve ark., 1997). Bir diğer çift kör çapraz çalışmada alkolsüz bitki suyu (özsu) preparatı ve su-etanol solüsyonunun doz denkliği 10-16 yaş arası 25 çocuk üzerinde araştırılmıştır. İlginç bir şekilde; su-etanol solüsyonunun alkolsüz bitki özsuyu preparatından yaklaşık 2.5 kat daha etkili olduğu belirlenmiştir (Gulyas ve ark., 1997). Her iki cinsiyetten 113 çocuk üzerindeki bir gözlemsel çalışmada bitki özsuyu preparatının 3-4 haftalık kullanımda herhangi bir advers etkiye neden olmadığı gözlenmiştir (Lässig ve ark., 1996).



Şekil 3.6. ◀ *Pelargonium sidoides* (yaprak ve çiçekleri)

Solunum yolu enfeksiyonu olan 372 çocuk (ortalama yaş 5.7), gözlemsel bir çalışmada yaklaşık 7 gün boyunca standart dozda sarmaşık ekstresi ile tedavi edilmiş, sadece bir çocukta "ilacı almada problem" şeklinde tanımlanan bir olumsuz yan etki gözlenmiştir (Jahn ve Müller, 2000).

4.7 Sardunya Kökü Ekstresi

Pelargonium sidoides (Şek. 4.6) kökünden elde edilen ekstreler solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Güney Afrika'ya has olan bu bitki, 1997 yılında Avrupa'da "Umckaloabo" (Zulu dilinde "ağır öksürük" anlamına gelir) markasıyla piyasaya sürülmüştür. Özel bir işlemle üretilen ve EPs7630 olarak adlandırılan ekstre, tanenlerin yanı sıra kumarinleri (bu bitkide tipik olan umckalin de dâhil) de içermektedir. Her iki grup bileşik de bu ekstrenin antibakteriyel ve immünomodülatör aktivitesi ile ilişkilendi-

rilmiştir. Antimikrobiyal etki üzerine gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, ekstrenin minimum inhibitör konsantrasyonunun 5 ile 7.5 mg/mL aralığında olduğunu göstermiştir. İkinci temel aktivitenin ise; spesifik olmayan immün uyarım olduğuna inanılmaktadır ve bu inanış; NO uyarıcı özellikler, tümör nekroz faktör oluşumu ve salınımını ve interferon üretimini başlattığına ilişkin deneysel kanıtlarla desteklenmektedir. Mikrobisidal efektör molekül NO'nun salgılanması ve farklı *in vitro* test modellerinde uyarılmış sitokin sekresyonu sonucu oluşan sitoprotektif etkilerin gözlenmesi; makrofajların aktivasyonunu kanıtlamaktadır. Tüm ekstredeki aktif içeriğin yarı maksimum konsantrasyonları 0.1-0.3 g/mL aralığındadır ve bu da tek başına fraksiyonların ya da farklı bileşik gruplarının değerlerine kıyasla yaklaşık onda bir daha düşüktür. Bu durum, diğer pek çok bitkisel ilaçta olduğu gibi, *P. sidoides* ekstresinin etkilerinin farklı bitkisel bileşiklerin etkileşimine dayandığını düşündürmektedir. Ayrıca üçüncü aktiviteye ilişkin de kanıtlar bulunmaktadır; yüksek tanen içeriği sayesinde ekstrenin bakteri ve virüslerin konakçı hücrelerin yüzeyine tutunmasına müdahale ettiği ve böylece enfeksiyon döngüsünü bozduğu görülmektedir. Bu üçlü aktivite, bronşit gibi akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde *P. sidoides* ekstresinin kullanımını mantıklı kılmaktadır (Kayser ve Kolodziej, 1997; Kolodziej ve Kayser, 1998; Kayser ve ark., 2001).

Bugüne kadar toplam 854 akut hasta üzerinde toplam 5 kontrollü klinik çalışma yayımlanmış, bu çalışmalarda 5-12 yaş arası 263 çocuk yer almıştır. Bu randomize ve çok merkezli çalışmalardan 3 tanesi çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalardır (Golovatiouk ve ark., 2002; Heger ve ark., 2002, 2003). Çalışmalardan birinde; sardunya ekstresi semptomatik tedavi (meyve sirkesi ile gargara, Priessnitz sargısı; Blochin ve ark., 2000) ile karşılaştırılmışken bir diğer çalışmada, asetilsistein (Blochin ve ark., 1999) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan ilaçlar, su-alkol solüsyonlarından oluşmuştur. İlaç ve plasebo solüsyonlarının görünümleri aynıdır. Asetilsistein günde iki kere 200-mg'lık poşetler halinde uygulanmıştır. Ateşi 38.5°C üzerinde olan hastalara ayrıca asetaminofen de (çocuklarda 500 mg'lık supozituvar, yetişkinlerde tablet formunda) verilmiştir. Asetaminofen kullanımı ikincil bir sonuç ölçümü olarak değerlendirilmiştir. Tedavi süresi vakaların çoğunda 6-7 gün kadar sürmüştür. Başlangıçta temel bir muayene gerçekleştirilmiş, ardından 3-5'inci günde ve tedavinin sonunda muayene tekrarlanmıştır.

Doğrulayıcı sonuç ölçümü, 5 çalışmanın tamamında akut bronşit ve akut tonsillofarenjitin tipik 5 adet semptomunun yarı-kantitatif toplam skorda oluşturduğu düşüş olarak belirlenmiştir. Semptom skorlarındaki değişim, üç plasebo kontrollü çalışmada sardunya ekstresi EPs 7630 için belirgin üstünlük göstermiştir. 5 Çalışmanın tamamında semptom skorlarındaki iyileşmeler Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Sardunya ile elde edilen toplam skorlar 4-7 günlük tedavi sonrasında 7-10 puandan 0-2.4 puana düşmüştür. Plasebo ile elde edilen nihai skorlar ise; yaklaşık 4-6 puan arasındadır. İki gözlemsel çalışmada; akut bronşiti olan çocukların toplam skoru EPs 7630 tedavisi sonrasında 6'dan 1.4'e (Haidvogel ve ark., 1996) ve 6'dan 2.8'e (Dorne ve ark., 1996) düşmüştür. Terapötik kullanımda ticari bir ürün olan Umckaloabo'nun hasta toleransına ilişkin bazı gözlemsel çalışmalar yayımlanmıştır. Bu çalışmalarda bildirilen advers etkilerin toplam insidansı, sadece %0.6 ve %2.3 olarak belirlenmiştir. Çocuklarda cilt kızarması içeren 3 vaka dışında bildirilen olumsuz etkiler, genellikle ilaçla değil, hastalıkla ilişkili olarak görülmüştür. Bugüne kadar bildirilen deneyimlere göre; bu tedavinin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri veya ciddi riskleri olacağı endişesi bulunmamaktadır.

Tablo 4.6.
Sardunya kökü ekstresi EPs 7630 ile gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalar

İlk yazar	Endikasyon	Hastalar (Referansa karşı EPs)	Tedavi Süresi (gün)	Tedavilerin karşılaştırılması	Semptom Skoru (Referansa karşı EPs) Önce	→	Sonra
Blochin, 1999	Bronşit	60 çocuk (30/30)	Asetilsistein	4	7/7	→	0/1
Blochin, 2000	**Tonsillit**	**60 çocuk (30/30)**	**Gargara, Priessnitz** sargısı	**6**	**9/9**	→	**4/6**
Heger, 2002	Tonsillit	143 çocuk (73/70)	Plasebo	6	10.3/9.7	→	0.8/6.3
Golovatiouk, 2002	**Bronşit**	**124 yetişkin (63/60)**	**Plasebo**	**7**	**9.0/9.1**	→	**1.8/4.2**
Heger, 2003	Bronşit	467 yetişkin (233/234)	Plasebo	7	8.3/8.1	→	2.4/5.1

Diğer klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar henüz yayımlanmış veya yayımlanmaya hazırlanmaktadır (Kolodziej ve Schulz, 2003).

4.8 Fitoterapide Sinüzit

Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç (Bkz. EK) arasına giren ürünlerden biri de; "akut ve kronik paranazal sinüs enflamasyonu" tedavisinde kullanımı 1994 yılında Komisyon E tarafından onaylanan bir kombinasyon ürün olan Sinupret® isimli ilaçtır. Ürünün sıvı formu 1934 yılından beri piyasadadır ve kaplamalı tablet formu da 1968 yılında piyasaya çıkmıştır. Tabletteki aktif içerik 5 bitki tozunun karışımından oluşmaktadır: 6 mg centiyan kökü ve her birinden 18 mg olacak şekilde; çuha çiçeği, kuzu kulağı, mürver çiçeği ve Avrupa mine çiçeği. Sıvı preparat aynı bitkilerin su ve alkol ekstrelerini 1:3:3:3:3 oranında içermektedir. Bu 5 bitkiye ilişkin Komisyon E monograflarında başlıca etkilerinin mukolitik olduğu, bu nedenle Sinupret®'in resmi olarak bitkisel ekspektoranlar başlığı altında yer aldığı ifade edilmektedir.

Bir doktora tezinde (März, 1998) bu kombinasyon ürünle ilgili bir düzine farmakolojik ve toksikolojik çalışmaya atıfta bulunulmuştur. 12 kontrollü klinik çalışmadan 4 tanesi Sinupret® ile plaseboyu (Tablo 4.7) ve 8 tanesi de referans ilacı (ambroksol, mirtol, asetilsistein ve bromheksin) karşılaştırmıştır.

Tablo 4.7'deki Neubauer'in (1994) çalışmasında, antibiyotik ve dekonjestan burun damlası kullanan hastalara uygulanan Sinupret® tedavisi ile elde edilen sonuçlarla plasebo ile elde edilen sonuçlar arasında ortalama %17 farklılık tespit edilmiştir. Fitoterapinin genel endikasyonlarında, plasebo grupları ile bitkisel tedavi uygulanan gruplar arasında küçük farklılıklarla sonuçlanan başarı oranlarının görülmesi, plasebolar açısından alışılmadık bir

durum değildir (Bkz. Bölüm 1.5.6 ve Şek. 1.6). Ancak; 4 plasebo kontrollü çalışmadan 3'ü doğru ilacın istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğe sahip olduğunu, diğer 2 çift kör çalışma ise; ambroksol ile kıyaslandığında eşdeğer ya da daha iyi etkinlik ve toleransa sahip olduğunu göstermesinden dolayı; 5 bitki tozundan hazırlanmış olan kombinasyonun (Sinupret®) güvenilirliği ve geleneksel bitkisel tıpta kullanılan dozlarının teyit edilmesi zor olsa da; bu ürünün onaylanan endikasyon için etkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz (Böl. 1.5.4).

Tablo 4.7.
Sinupret® (S) ile plaseboyu (P) karşılaştıran çift kör çalışmalar

İlk yazar	Vaka sayısı (n)	Endikasyon	Tedavi süresi (gün)	Çalışma kriteri: İstatistiksel sonuç
Richstein, 1980	**31**	**Kronik sinüzit**	**7**	**Baş ağrısı: "rahatlamış" + "iyileşmiş" S vs. P = 6'ya karşı 12 (p = 0.03); X-ray bulguları: S vs. P p = 0.035**
Lechler 1986	39	Akut sinüzit (astımlı adolesanlar)	?	X-ray bulguları: "normal" + "iyileşmiş" S vs. P = 9'a karşı "6 (p<0.05)
Berghorn, 1991	**139**	**Akut sinüzit**	**14**	**Toplam semptom skoru: sonuç P ile kıyaslandığında S'de daha iyi olma eğilimindedir, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.**
Neubauer, 1994	177	Akut sinüzit (160), kronik sinüzit (17)	14	X-ray bulguları: "normal" + "iyileşmiş" S vs. P = %70'e karşı %87 (p < 0.05). Hastanın kendi değerlendirmesinde "rahatlamış", + "iyileşmiş" S vs. P = %75'e karşı %96.

NOT: İstatistiksel sonuçların karşılaştırması, ilk iki çalışmadaki hasta sayısına ve son çalışmadaki hasta yüzdesine dayanmaktadır. **S vs. P:** P'ye karşı S

Bu ürünün güvenliği, toksikolojik çalışmalar (März, 1998) ve gözlemsel deneyimlerle ortaya konmuştur. Son çalışmada bildirilen hafif yan etkilerin insidansı %1'in altında rapor edilmiştir (Ernst ve ark.,1997a).

4.9 Alerjik Rinitte Veba Otu Yaprağı Ekstresi

Geçmişte; veba otu (*Petasites hybridus*) bitkisinin yaprak ve köklerinden elde edilen ekstreler çoğunlukla gastrointestinal ve ürogenital sistem spazmlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Ancak vaka sunumlarından elde edilen tesadüfi veriler, veba otunun saman nezlesi üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tarımsal olarak yetiştirilen bitkinin yaprağından elde edilen ekstre özel olarak bu endikasyon için geliştirilmiştir. Ze 339 ekstresi, özel olarak klonlanmış varyetenin yapraklarından süper-kritik CO_2 ekstraksiyonu ile üretilmektedir. Bu ekstrenin etkinliğini, kısmen içerdiği petasinler belirlemektedir. Teyit

edilmiş olan iki farmakolojik aktivitesi bulunmaktadır: Atopik bireylerde nötrofillerde ve eozinofillerdeki lökotrien sentezinin inhibisyonu ve enflamatuvar mediyatörler olan histamin ve serotonin'in uyarılmış salımın inhibisyonudur. Farmakolojik çalışmalar, ekstrenin yaklaşık %14'ünü oluşturan petasinlerin iyi ve hızlı biyoyararlanıma sahip olduğunu ortaya koymuştur. Emilim kinetikleri 24 gönüllü üzerinde test edilmiştir (Käufeler ve ark., 2000).

Klinik etkinlik başlangıçta, küçük bir hasta grubunda (n=6) tipik semptomların şiddeti değerlendirilerek belirlenmiştir. 5 gün içinde nazal hava akışının 500 mL'nin altından 800 mL'nin (normal değer) üzerine çıkmış olduğunu gösteren rinomanometrik bulgular özellikle dikkat çekicidir ve ekstrenin kesin bir antienflamatuvar etkisinin olduğunu göstermiştir. Çok merkezli, randomize ve çift kör bir çalışmada ekstrenin (her tablette 8 mg petasin olacak şekilde standardize edilmiş) klinik etkinliği, teyit edilmiş alerjik riniti olan 125 hasta üzerinde setirizin (10 mg) ile karşılaştırılmıştır. 61 hasta Ze 339 ile, 64 tanesi ise; setirizin ile 2 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Elde edilen sonuçlar öncelikle alerjik rinit için geçerliliği kanıtlanmış olan Medical Outcome Short-Form Health Survey Questionnaire, SF-36 (Kısa Formlu Tıbbi Sonuç Sağlık Araştırması Anketi, SF-36) ile değerlendirilmiştir. İkincil değişkenler ise; Klinik Global İzlenim (CGI) ölçeğinin 1-3 maddeleri olarak belirlenmiştir. Ortaya çıkan yanıtlar ise; eşdeğer temel sonuç ölçümleri ve ikincil değişkenler bakımından her iki tedavi grubu için de aynı olmuştur. Advers etkilerin sayısı her iki grupta da benzer olmuştur (%17.2'ye karşı %16.4). Setirizin ile tedavi edilen gruptaki olumsuz yan etkilerin üçte ikisinin sedatif etki olduğu da belirtilmelidir. Veba otu ekstresi Ze 339'un mevsimsel alerjik rinit tedavisinde altın standart olan setirizin kadar etkili olduğu belirlenmiştir (Brattström ve Schapowal, 2002; Schapowal, 2002).

Bir başka çok merkezli, randomize ve prospektif çalışmada ise; Ze 339 ekstresinin doza bağlı etkinliği incelenmiştir. Sonuç kriterleri, ekstrenin semptom şiddeti üzerindeki etkisi olarak belirlenmiştir. Üç kollu, prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çok merkezli bu çalışmada toplam 187 hasta yer almıştır. 4 semptomun en az ikisinde (burun akıntısı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı, hapşırma) 0-4 arası skalada en az 2 ve üzeri puan alan ve cilt testi, prick testi ya da RAST testi pozitif olan mevcut alerjik rinit hastaları, bu çalışmaya dahil edilmiştir. 2 hafta boyunca süren çalışma sonunda; test edilen her iki ilaç da plaseboya göre anlamlı şekilde daha üstün ve 3 tablet dozu 2 tablet dozundan önemli düzeyde daha etkili bulunmuştur (Brattström, 2003).

4.10 Efedra

Ham drog, *Ephedra sinica* ve efedrin içeren *E. equisetina* ve *E. intermedia* gibi diğer efedra türlerinin kurutulmuş genç saplarından oluşmaktadır. Efedra türleri 1 metreye kadar uzayan ve atkuyruğunu andıran otsu çok yıllık bitkilerdir (Familya: Ephedraceae). Efedra uçları, (-) efedrin temel alkaloit olmak üzere %2'ye varan oranlarda alkaloit içerir.

Efedra saplarından elde edilen preparatlar, efedrinin periferal vazokonstriktör, bronkodilatör ve merkezi uyarıcı etkilerine sahiptir. Bütün bitkiyi içeren ekstreler saf (-) efedrin ile kıyaslandığında daha düşük hipertansif etkiler göstermektedir (*Brit Herb Pharmacopoeia* 1983, s 83).

Anestezi altındaki hayvanlarda trakeal ya da bronşiyal mukozanın uyarımından kaynaklanan öksürük, efedra ekstreleri ile (Hosoya,1985) saf efedrinin kendisi ile (0.01 mg/kg vücut ağırlığı) baskılandığı kadar baskılanmıştır. Öksürük refleksinin bu baskılanması efedrinin bronkodilatör etkisi ile gerçekleşmektedir, ancak astımlı olmayan deneklerde bile ciddi antitussif etki gözlenmiştir (Aviado, 1972). Bir dezavantajı ise; efedrinin ekspektoran etkisinin olmaması ve laboratuvar hayvanlarında hava yolu salgılarını azalttığının gözlenmiş olmasıdır.

Efedra preparatlarının endikasyonları, hafif şiddette seyreden hava yolu hastalıklarıdır (özellikle de spastik hastalıklardan kaynaklanan hastalıklar). Tek doz efedra ekstresi, efedrin üzerinden hesaplanan 15-30 mg alkaloit içermelidir. Komisyon E'ye göre; yetişkinlerde efedranın maksimum günlük dozu efedrin üzerinden hesaplanan 300 mg toplam alkaloide eşdeğerdir. Bu doz, ABD'deki FDA onaylı OTC ilaçlarının toplam efedra alkaloitleri dozu – yani 150 mg/gün saf efedrin ve/veya tuzları ve 240 mg/gün psödoefedrin ve/veya tuzları, genellikle hidroklorit formunda (Blumenthal ve ark., 2003) – ile kıyaslandığında nispeten yüksek görünebilir; fakat bu dozun kullanımı yetişkinler ve altı yaşın üzerindeki çocuklarda hafif bronkospazm içeren solunum sistemi hastalıkları ile sınırlı olmak üzere Komisyon E tarafından onaylanmıştır (Blumenthal ve ark., 1998). Çocuklar için maksimum günlük doz vücut ağırlığına göre 2 mg/kg'dır. Günümüzde efedrin, tüm bitki ekstresinin bir parçası olarak değil, genellikle saf formda uygulanmaktadır. Potansiyel advers etkiler ise; palpitasyon (çarpıntı), kan basıncı artışı, uykusuzluk, anoreksi ve işeme zorluğudur.

Efedra preparatlarının kontrendike olduğu yada kullanımını kısıtlayan durumlar; hipertansiyon, tirotoksikoz, feokromasitoma, dar açılı glokom, üriner retansiyon (prostat adenomunda), anoreksi, insomnia, diyabet, kardiyak aritmi, gebelik ve emzirmedir.

ABD'de efedra preparatlarının merkezi sinir sistemi uyarıcı etkileri, sıklıkla kafein içeren bitkiler eklenerek arttırılır. Önceleri, bu tür kombinasyon ürünler kilo kaybını arttırmak ya da atletik performansı iyileştirmek için kronik olarak sıklıkla kullanılmıştır, ancak efedra içeren diyet takviyeleri FDA tarafından Şubat 2004 tarihinde yasaklanmıştır (US FDA, 2004). Ayrıca; efedra ve diğer bitkileri içeren ürünlerin nispeten yüksek dozları daha önceleri özellikle genç yetişkinler ve 20 yaşından küçük gençler tarafından zehirleyici ya da öforizan olarak (diğer bir adıyla keyif verici yasal maddeler) kullanılmıştır, ancak bu ürünler ABD'de ve Avrupa'da yasadışıdır ve nadiren piyasada görülmektedir. Amerikan Bitkisel Ürünler Derneği, 14 şirket tarafından sunulan satış verilerine göre; ABD'de 1995 ile 1999 yılları arasında efedra içeren diyet takviyelerinin satışının toplam 6.8 milyar adet olduğunu tahmin etmektedir (McGuffin, 2000).

1999 yılı itibariyle, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), efedra için 2000'den fazla advers olay kaydetmiştir, ancak bunlar ciddiyet düzeyleri açısından değerlendirilmemiştir. Hastalık ya da yaralanma ile sonuçlanan ve efedra ürünü ile ilişkilendirilen tüm olaylar listelenmiştir. Bunlar arasında efedra veya efedrin ile ilişkisi olduğundan şüphelenilen 29 ölüm bulunmaktadır. Bu verilerin geçerliliği daha sonra Kongre Komitesi tarafından da sorgulanmıştır (Skinner,1999). Son zamanlarda FDA, 16000'den fazla advers olay bildiriminin efedra ile ilişkilendirilebileceğini iddia etmiştir, ancak bunların pek çoğu büyük ölçekli bir efedra takviyecisi satıcısına yapılan sözde "olay bildirimlerinden" oluşmaktadır. Efedra için RAND şirketi tarafından bağımsız ve meslektaş denetiminden geçmiş bir değerlendirmede; efedra ile ilişkilendirilen tüm olumsuz yan etkilerin yanı sıra farmakolojik ve toksikolojik çalışmalar ve tüm yayımlanmış klinik çalışmalar değerlendirilmiştir (Shekelle ve ark., 2003). RAND raporu, ciddi olumsuz yan etkilerin "beklenmeyen olaylar" olduğunu; fakat

efedra içeren gıda takviyelerinin tüketimi ile ciddi yan etkiler arasında nedensel bir ilişki olduğunu kanıtlayacak yeterli bilimsel ve tıbbi veri olmadığını ifade etmektedir.

1995 ve 1996 yıllarında FDA, uzman danışma grubuyla efedra ürünlerinin devam eden satışına ilişkin önerilerde bulunmak üzere iki toplantı gerçekleştirmiştir. Bu toplantılar sonucunda, 1997 yılında kurum tarafından şu kararlar alınmıştır: 8 mg veya daha fazla efedrin [sic] alkaloiti içeren gıda takviyelerinin (ilaç olmayan ürünler) satışı yasaklanacak ve günlük doz kişi başına maksimum 24 mg olacak; ürünlerin etiketlerinde 7 günden uzun süre kullanılmamaları konusunda uyarılar yer alacak; efedrin alkaloitlerinin kafein ya da kafein içeren bitkilerle birlikte kullanımı yasaklanacak; istenilen etkinin sağlanabilmesi için uzun dönemli kullanıma işaret eden etiketler yasaklanacak; önerilen miktardan fazla alınmasının kalp krizi, felç, nöbet ya da ölüme neden olabileceği uyarısı zorunlu olacak. Sektörün itirazları nedeniyle bu kararlar hiç uygulanmamıştır ve uygulanıp uygulanmayacakları da şüphelidir (Huck, 1999). Ayrıca; bazı eyaletlerde efedra satışlarına kısıtlamalar gelmiştir.

Efedra preparatlarının uzun dönemli kullanımına ilişkin sağlık problemleri geniş kesimler tarafından duyulduğu için pek çok insan efedra içeren ürünleri kullanma konusunda isteksizdir. Bu nedenle bazı üreticiler efedra yerine eski bir Ayurvedik tedavi ürünü olan *Sida cordifolia*'yı (Familya: Malvaceae) kullanmaya başlamıştır. Tohumları, efedrinin temel bileşik olduğu alkaloit karışımını yaklaşık %0.3 civarında içermektedir. Dolayısıyla; aktivitesi aslında efedra ile aynıdır, ancak bilgisi olmayan tüketiciler bunun farkında değildir. Bu bitki, Şubat 2004 tarihli FDA'nın efedra ve efedrin içeren gıda takviyeleri yasağı listesinde özellikle yer almaktadır (US FDA, 2004).

Ayrıca ABD'de merdiven altı kimyagerlerin metamfetamin gibi illegal modifiye ilaçların sentezlenmesinde başlangıç materyali olarak efedrayı kullanabileceklerine ilişkin bir endişe dile getirilmiştir. Her ne kadar mümkün olsa da bu pek olası değildir; çünkü ürünü ilgili bitkisel materyalden ayırmak oldukça güçtür. Kullanımı daha olası olan bir başlangıç materyali ise; saf şekilde kolaylıkla temin edilebilen psödoefedrindir. Bu alkaloidin büyük ölçekteki satışları Uyuşturucuyla Mücadele Dairesi tarafından izlenmektedir (Maltz, 1996).

Efedra içerikli gıda takviyelerinin satışı, ABD'de geleneksel olarak kullanılan solunum endikasyonları dışındaki amaçlar için (yani kilo vermek ve atletik performansı arttırmak için) bildirilen ve olası toksisitesine ilişkin kaygılar nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Şubat 2004'te yasaklamıştır (U.S Food ve Drug Administration, 2004). FDA, lisanslı akupunktur uzmanları ve doğu tıbbı konusunda uzman hekimler tarafından geleneksel endikasyonlar için (yani solunum sistemi hastalıklarında kısa süreli kullanım) kullanılan efedra içerikli preparatları, "gıda takviyesi" olarak etiketlenmediği sürece bu yasaktan muaf tutmuştur.

4.11 Tıbbi Bitkisel Ürün

2003 tarihli *Rote Liste* isimli listede, Antitussifler ve Ekspektoranlar başlığı altında 100'ün üzerinde bitkisel ürün yer almaktadır ve bunların çoğu aktif içeriklerin sabit kombinasyonları olmakla birlikte tek aktif içeriği bulunan pek çok ürün de bulunmaktadır (Tablolar 4.1-4.4). Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç arasında, 10 tanesi tek bitki içeren ve 15 tanesi ise; kombinasyon ürünlerden oluşan toplam 25 tane bitkisel antitussif-ekspektoran ürün mevcuttur.

Kaynakça

AkdA - Arzneimittelkommission der deutschen Arzteschaft: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Arzteschaft - Akute Atemwegsinfektionen. Deutscher Arzte-Verlag, Cologne, 2002, 17-32.

Altiner A, Abholz HH (2001) Akute Bronchitis und Antibiotika: Hintergriinde fiir eine rationale Therapie. Z Allg Med 77: 358-362.

Aviado DM (1972) Antitussives with peripheral actions. In: Pharmacological Principles of Medical Practice. The William & Wilkins Co, Baltimore, pp. 405-407.

Bauer L (1973) Die Feinstruktur der menschlichen Bronchialschleimhaut nach Behandlung mit Ozothin. Klin Wochenschr 51:450-453.

Bent B, Saint S,Vittinghoff E, Grady D (1999) Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. Am J Med 107: 62-67.

Blochin B, Haidvogel M, Heger M (1999) Umckaloabo im Vergleich mit Acetylcystein bei Kindern mit akuter Bronchitis. Der Kassenarzt 49: 46-49.

Blochin B, Heger M (2000) Umckaloabo versus symptomatische Therapie in der Behandlung der Angina catarrhalis. Pad 6: 2-8.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A (2003) *The ABC Clinical Guide to Herbs.* Austin, TX: American Botanical Council.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Boyd EM, Sheppard E (1970 a) The effect of inhalation of ceitral and geraniol on the output and composition of respiratory tract fluid. Arch Intern Pharmacodyn Ther 188: 5-13.

Boyd EM, Sheppard E (1970 b) Inhaled anisaldehyde and respiratory tract fluid. Pharmacol 3: 345-352.

Brattstri:im A (2003) A newly developed extract (Ze 339) from butterbur (Petasites hybridus L.) is clinically efficient in allergic rhinitis (hay fever).Phytomedicine 10 Suppl IV: 50-52

Brattstri:im A, Schapowal A (2002) RCT Pestwurzextrakt Ze 339 vs. Cetrizin bei allergischer Rhinitis. In: Schulz V,Rietbrock N, Roots I, Loew D (eds) Phytopharmaka VII - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2002.

Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J (1995) Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. Neuroscience Lett 187: 157-160.

Burrow A, Eccles R, Jones AS (1983) The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapur on nasal resistance to airflow and nasal sensation. Acta Otolaryng (Stockholm) 96: 157-161.

Caldwell J, Sutton JD (1988) Influence of dose size on the disposition of trans-[methoxy-14C] anet hole in human volunteers. Food Chem Tox 26: 87-9i.

De Mey C, Wittig T (2002) Myrtol standardisiert und Antibiotika in der Behandlung der akuten Bronchitis - Eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie. In: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D; Phytopharmaka VII - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 27-39.

Dome L, Schuster R (1996) Umckaloabo - Eine phytotherapeutische Alternative bei akuter Bronchitis im Kindesalter. Arztezeitschrift fiir Naturheilverfahren 37: 216- 222.

Dorow P (1984) Pharmakotherapie der Atmungsorgane. In: Kuemmerle HP, Hitzenberger G, Spitzy KH (eds) Klinische Pharmakologie, Kap IV-4.5, Ecomed, Landsberg Miinchen.

Dorow P (1989) Welchen EinfluB hat Cineol auf die mukoziliare Clearance? Therapiewoche 39: 2652-2654.

Dorow P, Weiss Ph, Felix R, Schmutzler H (1987) EinfluB eines Sekretolytikums und einer Kombination von Pinen, Limonen und Cineol auf die mukoziliare Clearance bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. Arzneim Forsch (Drug Res) 37: 1378-1381.

Drinkwater NR, Miller EC, Miller JA, Pitot HC (1976) Hepatocardinogenicity of estragole and i'- hydroextragole in the mouse and mutagenicity of 1-acetoxystragole in bacteria. J Natl Cane Inst 57: i323-133i.

Eccles R, Jones AS (1982) The effects of menthol on nasal resistance to airflow. J Laryngology Otology 97: 705-709.

Eccles R, Lancashire B, Tolley NS (1987) Experimental studies on nasal sensation of airflow. Acta Otolaryngol (Stockholm) 103: 303-306.

Eccles R, Morris S, Tolley NS (1988) The effects of nasal anaesthesia upon nasal sensation of air flow. Acta Otolaryngol (Stockholm) 106: 152-155.

Ernst E, Marz R, Sieder C (1997a) Akute Bronchitis: Nutzen von Sinupret\R. Forschritte der Medizin n5: 52-53.

Ernst E, Marz R, Sieder C (1997b) A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secre tolytic drugs for acute bronchitis. Phytomedicine 4: 287-293.

Fahey T, Howie J (2001) Reevaluation of a randomized controlled trial of antibiotics for minor res piratory illness in general practice. Fam Pract 18: 246-248.

Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T (1997) Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sunusitis - Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo. Laryngo-Rhino-Otol 76: 23-27.

Fox N (1977) Effect of camphor, ecalyptol and menthol on the vascular state of the mucous mem brane. Arch Otolaryngol 6: n2-122.

Gobel H, Schmidt G, Dworschak M, Stolze H, Heuss D (1995) Essential plant oils and headache mechanisms. Phytomedicine 2: 93-102.

Golovatiouk A, Tschutschalin AG (2002) Wirksamkeit eines Extraktes aus *Pelargonium sidoides* (EPS 7630) versus Placebo bei akuter Bronchitis. In: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D; Phytopharmaka VII - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 3-12.

McGuffin M. Statement before Department of Health & Human Services Office of Public Health & Sciences, Public Meeting on the Safety of Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids; 2000 Aug. 8, Washington, D.C.

Gulyas A, Repges R, Dethlefsen U (1997) Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 23: 291-294.

Gysling E (1976) Behandlung haufiger Symptome. Leitfaden zur Pharmakotherapie. Huber, Bern Stuttgart Vienna, p 86.

Hahn HL (1987) Husten: Mechanismen, Pathophysiologie und Therapie. Dtsch Apoth Z 127 (Suppl 5): 3-26.

Haidvogl M, Schuster R, Heger M (1996) Akute Bronchitis im Kindesalter-Multizenter-Studie zur Wirksamkeit und Vertraglichkeit des Phytotherapeutikums Umckaloabo. Z Phytotherapie 17: 300-313.

Hamann KF, Bonkowsky V (1987) Minziilwirkung auf die Nasenschleimhaut von Gesunden. Dtsch Apoth Z u5: 429-436.

Heger M et al. (2003) Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines Extraktes aus Pelargonium sidoides (EPs 7630) bei akuter Bronchitis: Ergebnisse einer multizentrischen, doppelblinden, place bokontrollierten Studie. Phytomedicine 10, 2002, in press.

Heger M, Bereznoy VV (2002) Nicht-streptokokkenbedingte Tonsillopharyngitis bei Kindern: Wirksamkeit eines Extraktes aus *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) im Vergleich zu Placebo. In: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D; Phytopharmaka VII - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 13-25.

Hosoya E (1985) Studies of the construction of prescription in ancient Chinese medicine. In: Chang HM, Yeung HW, Tso WW, Koo A (eds) Advances in Chinese Medicinal Material Research. World Scientific Pub!, Singapore, pp 73-94.

Huck P (1999) Revisting ephedra. Health Suppl Retailer 5(4): 22-25, 28, 30.

Ing_fsd_tir K, Jurcic K, Wagner H (1998) Immunomodulating polysaccharides from aqueous extracts of Cetraria islandica (Iceland moss). Phytomedicine 5: 333-339.

Iravani J (1972) Wirkung eines Broncholytikums auf die tracheobronchiale Reinigung. Arzneim Forsch (Drug Res) 22: q44-1746.

Jahn E, Millier B (2000) Efeublattertrockenextrakt - Padiatrische Therapiestudie zur Wirksamkeit und Vertraglichkeit. Deutsche Apotheker Zeitung 140: 1349-52.

Käufeler R, Thomet OAR, Simon HU, Meier B, Brattstriim A (2000) Der Pestwurzextrakt Ze 339: Wirkprinzipien und klinische Pharmakologie. In: Rietbrock N (ed) Phytopharmaka VI - Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2000.

Kayser 0, Kolodziej H, Gutmann M (1995) Arzneilich verwendete Pelargonien aus Siidafrika. DAZ 135: 853-864.

Kayser 0, Kolodziej H, Kiderlen AF (2001) Immunmodulatory principles of Pelargonium sidoides. Phytotherapy Res 15: 122-126.

Kolodziej H Schulz V (2003) Umckaloabo - Von der traditionellen Anwendung zum modernen Phytopharmakon. Deutsche Apotheker Zeitung 143: 1303-12

Kolodziej H, Kayser 0 (1998) Pelargonium sidoides DC. Neuste Erkenntnisse zum Verstandnis des Phytotherapeutikums Umckaloabo. Z Phytotherapie 19: 141-151.

Kopp B, Wawrosch C, Lebada R, Wiedenfeld H (1997) PA-freie Huflattichblatter. Deutsche Apotheker Zeitung 137: 4066-4069.

Kraft K (1997) Therapeutisches Profil eines Spitzwegerichkraut-Fluidextraktes bei akuten respi ratorischen Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg) Phytopharmaka III: Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 199-209.

Kurz H (1989) Antitussiva und Expektoranzien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. Lassig W, Generlich H, Heydolph F, Paditz E (1996) Wirksamkeit und Vertraglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel. TW Padiatrie 9: 489-491.

Leiber B (1967) Dieskussionsbemerkung. In: Dost FH, Leiber B (eds) Menthol and Menthol Containing External Remedies. Thieme Stuttgart, p 22.

Linsenmann P, Hermat H, Swoboda M (1989) Therapeutischer Wert atherischer 6le bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Atemw Lungenkrankh 15: 152-156.

Linsenmann P, Swoboda M (1986) Therapeutische Wirksamkeit atherischer 6le bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Therapiewoche 36: 1162-1166.

Little P,Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AI (1997) Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. BMJ 314: 722-7.

Lorenz J, Ferlinz R (1985) Expektoranzien: Pathophysiologie und Therapie der Mukostase. Arzneimitteltherapie 3:22-27.

Liibke G, Brockstedt M (2001) Vergiftungen mit atherischen 6len. Kinder- und Jugendarzt 32: 1024.

Maltz GA (1996) New rule regulates sales of large amounts of pseudoephedrine. Pharm Today 2(9): 9.

Mansfeld HJ, Hohre H, Repges R, Dethlefsen U (1997) Sekretolyse und Bronchospasmolyse. TW Padiatrie 10: 155-157.

Mansfeld HJ, Hohre H, Repges R, Dethlefsen U (1998) Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublatter-Trockenextrakt. Miinchener Medizinische Wochenschrift 140: 26-30.

Marz RW (1998) Evaluation of a Phytomedicine. Clinical, pharmacological and toxicological data of Sinupret. Dissertation University of Utrecht.

Matthys H, de Mey C, Cars C, Rys A, Geib A, Wittig T (2000) Efficacy and tolerance of myrtol stan dardized in acute bronchitis - a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. Arzneim-Forsch/Drug Res 50: 100-711.

Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C (1999) Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Myrtol standardisiert bei der Langzeitbehandlung der chronischen Bronchitis - Eine placebo-kon trollierte Doppelblindstudie. Arzneim-Forsch/Drug Res 49: 351-8.

Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M (1993) Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. Zeitschrift fiir Allgemeinmedizin 68: 61-66.

Miller EC, Swanson AB, Phillips DH, Fletcher TL, Liem A, Miller JA (1983) Structure-activity stud ies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occuring and synthetic alkylbenzene derivates related to safrole and estragole. Cancer Res 34: 1124-1134.

Murray S Del Mar C, O'Rourke (2000) Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respi ratory tract infections: a pilot study Fam Pract 17: 386-388.

Neubauer N, Marz RW (1994) Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar-coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. Phytomedicine 1: 177-181.

Newberne PM, Carlton WW, Brown WR (1989) Histopathological evaluation of proliferative lesions in rats fed with trans-anethol in chronic studies. Food Chem Tox 27: 21-26.

Noller HG (1967) Elektronische Messungen an der Nasenschleimhaut unter Mentholwirkung. In: Menthol and Menthol-Containing External Remedies. Thieme, Stuttgart: 146-153, 179.

Opdyke DLJ (1973) Food cosmet toxicol 11, 865 quoted in Leung AY, Encyclopedia of Common Drugs and Cosmetics. Wiley, Chichester Brisbane Toronto 1980, pp 31-33.

Patel S, Wiggins J (1980) Eucalyptus oil poisoning. Arch Dis Childh 55: 405-406.

Rommelt H, Schnizer W, Swoboda M, Senn E (1988) Pharmakokinetik atherischer 6le nach Inhalation mit einer terpenhaltigen Salbe. Z Phytother 9: 14-16.

Sangister SA, Caldwell J, Smith RL (1984) Metabolism of anethole. II. Influence of dose size on the route of metabolism of transanethole in the rat and mouse. Food Chem Tox 22: 707-713.

Schapowal A (2002) Randomised controlled trial of butterbur and cetiricine for treating season al allergic rhinitis. BMJ 324: 144-146.

Schneider B (1997) Statistische Analyse von Erkaltungskrankheiten und ihre Bedeutung. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka III: Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 81-90.

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2001. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, p 126.

Shekelle P, Morton S, Maglione M, et al. Ephedra and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance Enhancement: Clinical Efficacy and Side Effects. Evidence Report/Technology Assessment No. 76 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center, RAND, under Contract No. 290-97-0001, Task Order No. 9).AHRQ Publication No. 03-Eo22. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2003. Available at *http:l/www.fda.gov/OHRM S!DOCKETS/98fr/95n-0304-bkgooo3-ref-07-01-index.htm.*

Skinner W (1999) FDA flunks U.S. House hearings on ephedra. Nat Med Law 3(1): 1, 5-8.

Stafunsky M, Manteuffel GE, Swoboda M (1989) Therapie der akuten Tracheobronchitis mit atherischen 6len und mit Soleinhalationen - ein Doppelblindversuch. Z Phytother 10: 130-134. Truhaut R, LeBourhis B, Attia M, Glomot R, Newman J, Caldwell J (1989) Chronic toxicity/carcinogenicity study of transanethole in rats. Food chem Tox 27:11-20.

U.S. Food and Drug Administration. Sales of Supplements Containing Ephedrine Alkaloids (Ephedra) Prohibited, February 6, 2004. 69 Fed. Reg. 6788 (February 11, 2004). Available at *http://www.fda.gov/oc/initiatives!ephedra!february2004/.*

Walther H (1979) Klinische Pharmakologie. Grundlagen der Arzneimittelanwendung. Volk und Gesundheit, Berlin: 360-364.

Zanker KS, Bliimel G, Probst J, Reiterer W (1984) Theoretical and experimental evidence for the action of terpens as modulators in lung function. Prog Resp Res 18: 302-304.

Ziment I (1985) Possible mechanism of action of traditional oriental drugs for bronchitis. In: Chang HM, Yeung HW, Tso WW, Koo A (eds) Advances in Chinese Medicinal Materials Research. World Scientific Puhl, Singapore: 193-202.

SİNDİRİM SİSTEMİ

5

Çevirenler:
Doç. Dr. Nuraniye ERUYGUR
Dr. Öğretim Üyesi Fatma AYAZ

Bu bölümde; iştahsızlık, fonksiyonel dispepsi, irritabl bağırsak sendromu (hassas/huzursuz kolon), gastrit ve ülser, akut diyare, kabızlık ve kronik karaciğer hastalığı tedavisinde kullanılan bitkisel ilaçlar ele alınacaktır. Bu hastalıklar ve rahatsızlıkların temelinde kısmen bir organik patoloji bulunmaktadır. Bunların çoğu gastrointestinal sistemin ve safra kanalının "fonksiyonel" bozukluklarıdır. Bu endikasyonlar için kullanılan ilaçlar Almanya'da her zaman sağlık sigortasından karşılanamamaktadır ve laksatifler gibi bazı gruplar büyük oranda kapsam dışına çıkarılmıştır. Bunun sonucu olarak sindirim şikâyetleri olan hastalar arasında bu ürünleri kendiliğinden kullanım oranı artmıştır. Ancak fonksiyonel dispepsi ve irritabl bağırsak sendromu, aile hekiminin uygun danışmanlık ve rehberlik sağlamasının zorunlu olduğu rahatsızlıklara örnektir.

5.1 Anoreksi

Anoreksi, genellikle mide asidinin yetersizliği, yetersiz safra üretimi, safra kesesi tembelliği (biliyer diskinezi) ya da pankreasın yeterli sindirim enzimi üretememesinden (ekzokrin pankreas yetmezliği) kaynaklanan bulantı, epigastrik basınç, şişkinlik, gaz ve kramp benzeri abdominal ağrılar içeren bir sendromdur (Fintelmann ve ark., 1993). Disfonksiyonun mide, safra kanalı ya da bağırsakta oluşuna bağlı olarak acı maddeler, kolagog veya karminatif etkili bitkisel ürünler tedavide kullanılabilir. Pratik açıdan bakıldığında ise, tedavi seçenekleri için bu tür sınıflandırmaların yapılması çok da doğru değildir.

İştahsızlık, organik bir hastalık (enfeksiyöz hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, malign tümörler) kaynaklı ya da psikosomatik (anoreksia nervoza, duygusal stres) veya ilaç kaynaklı (kanser kemoterapisi, antibiyotikler) olabilir. Diğer durumlarda, dispeptik bir sendromun ortaya çıkmasında iştahsızlık veya erken tokluk oluşabilir ve bu da tedavi protokollerinin çakışmasına neden olabilir (Bkz. Böl. 5.2).

Psikofizyolojik olarak bakıldığında ise iştah, temel kontrol odağının hipotalamusta (limbik sistem) olduğu içgüdüsel bir mekanizmadır (Adler, 1979). Beklentisel metabolik tat reflekslerine dâhil olan mekanizmalar, bitkisel kolagoglar dâhil olmak üzere iştah açıcı ve ifrazat arttırıcı bitkisellerin etkilerini anlamada daha da önemli olabilir (Nicolaidis, 1969).

5.1.1 Acı Bitkiler (Acı maddeler)

Acı maddelerin etki mekanizmasına ilişkin olarak literatürde her biri deneysel verilerle desteklenen iki farklı yorum bulunmaktadır. Her iki yorum da ağızdan gelen uyarımların gastrik salgıları refleks olarak tetikleyebildiği konusunda birleşmektedir. Yemekten ortalama 20-30 dakika önce alınan aperitif ya da midede acı tat hissini uyandırabilecek bir acı madde, gastrik ve safra salgılarını uyarabilir ve mide suyunun asitliğini arttırarak sindirime yardımcı olur (Bellomo, 1939). Bir çalışmada sağlıklı deneklerde, 200 mg Jansiyan kökü ya da 25 mg pelinotu bitkisi kullanıldığında midenin salgı üretiminin önemli düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar sağlıklı deneklerde acı maddelerin uyardığı gastrik ve safra salgı üretiminin; yiyeceklerin neden olduğu salgı hacmindeki artıştan daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (Glatzel ve Hackenberg, 1967).

Bu bulgular, normal iştahı olan sağlıklı denekler tarafından alınan acı maddelerin, sindirim salgılarını sindirimin sefalik evresinde normalde gerçekleşenin ötesinde arttırmadığını ifade eden diğer çalışmalarla çelişmektedir. Bir bütün olarak salgı mekanizması normalde optimum düzeyde işlevini yerine getirir ve acı maddelerin alınması önemli bir değişiklik yaratmaz. Bununla birlikte, mide sıvısının refleks olarak salgılanmasının önlendiği durumlarda, acı maddelerin uygulanması, gerekli refleksi başlatabilir ve bu da normal refleks salgısı ile aynı yoğunluk ve sürede (2-3 saat) gastrik sekresyona yol açabilir.

Acı maddelerin etkinliğinde kesin bir psikolojik etki bulunmaktadır. Bu husus, mide özsuyu ileri derecede azalan veya hatta olmayan hastalarda gastrik asit sekresyonunun tetiklenemeyeceği gerçeğine karşın, bir çalışmada acı maddelerin bu hastalarda iştahı ciddi şekilde arttırdığı gösterilmiştir (Møller, 1947).

Acı bitkiler her zaman iştah açıcı olarak işlev görmezler. Örneğin, hayvanlar tatlı lezzete sahip gıdaları tercih ederken acı olanlardan kaçınırlar (Nachmann ve Cole, 1971). İnsanlar ise, acı tadı olan yiyecek ve içeceklere yönelik zıt eğilimlere sahiptirler; enginar, bira, greyfurt, likör vb.'nin aromasını beğenirken, turşunun ve sıcakta saklanmış narenciye sularının ekşi tadını beğenmeme eğilimindedir. Nahoş deneyimlerin neden olduğu duygusal acı ile acı tadın birbirleriyle ilişkilendirmesi konusunda bir psikolojik eğilim de mevcuttur.

Acı bitkiler acı tatlarının yoğunluğuna göre derecelendirilebilir (Tablo 5.1). Tıbbi olarak iştahı ve sindirim salgılarını uyarmak için kullanılan acı maddeler sadece acı tadı olan bitkiler değildir; bunlar acı aromalarının yanı sıra keyif verici bir tat hissi yaratabilen bitkilerdir. Bir diğer kriter de tıbbi amaçla kullanılan acı maddelerin doğru dozda kullanıldıklarında herhangi bir sistemik yan etkiye neden olmaması gerektiğidir. Büyük miktarlardaki acı maddeler gastrik salgıları azaltırlar (kısmen gastrik mukoza üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle) ve iştahın baskılanmasına neden olurlar. Örneğin, oldukça güçlü olan pelinotu çayı iştahı kesebilir.

Bitki	Göreceli Acılık
Kavasya	40.000-50.000
Jansiyan	10.000-30.000
Pelinotu	10.000-20.000
Kondurango kabuğu	10.000-15.000
Şeytan pençesi	yaklaşık 6.000
Küçük kırmızı kantaron	2.000-10.000
Turunç kabuğu	600-2.5000
Mübarek dikeni	800-1.500
Kınakına kabuğu	yaklaşık 1.000

Tablo 5.1 .
Alman Farmakopesine (Deutsches Arzneibuch, German Pharmacopeia) göre bazı acı bitkilerin göreceli acılıkları.

	Atım hacmi: % azalma	
Acılık	Tek seferde yutma	Ağızda 30 sn tutma
Jansiyan	8	12
Şerbetçiotu	7	11
Turunç	5	13
Ravent	4	10
Pelinotu	2	21

Tablo 5.2.
Acı bitkinin tek seferde yutulmasının ardından ve ağızda 30 saniye tutulduktan sonra kardiyak atım hacmindeki düşüş. Düşüş değerleri tedavi öncesi değerlerin yüzdesi olarak sunulmaktadır (Glatzel,1968).

Acı bitkilerin diğer bileşikleri de tadı belirler ve birkaç acı bitki türü bu noktada farklılaşır:

- Jansiyan, acıyonca, kırmızı kantaron gibi basit acı bitkiler.
- Melekotu kökü, meryemana dikeni, turunç kabuğu ve pelinotu gibi uçucu yağ içeren aromatik acı bitkiler.
- Kınakına kabuğu ve kondurango kabuğu gibi tanen içeren astrenjan acı bitkiler.
- Zencefil ve havlıcan (galangal) gibi kekremsi acı bitkiler.

Acı maddeler sindirim bezleri üzerindeki etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler sistem üzerinde de refleks olarak etki ederek; kalp atış hızında ve kardiyak atım hacminde azalmaya neden olurlar (Tablo 5.2). Birkaç hafta boyunca acı madde kullanımı, iştah kaybı ile birlikte bazı acı bitkilere karşı isteksizlik yaratabilir. Acı maddeler genel olarak daha kısa süre kullanılmaları hususunda diğer dispeptiklerden farklıdırlar (Böl. 5.2). Acı bitkilerin tadı şeker ya da diğer tatlandırıcılarla düzeltilemez. Advers etkiler açısından bakıldığında ise, acı maddeler zaman zaman bireylerde baş ağrısına neden olur ve aşırı dozda bulantı ya da kusmayı tetikleyebilir. Acı maddeler sindirim salgılarını tetiklediğinden, gastrik ya da duodenal ülser hastalarında da kontrendikedir.

5.1.1.1 Pelinotu (Absinthe)

Ham drog, Avrasya'nın kurak bölgelerine özgü, Kuzey ve Güney Amerika ve Yeni Zelanda'da doğallaştırılan çok yıllık bir çalı olan *Artemisia absinthium*'un (Asteraceae familyası, Şekil 5.1) kurutulmuş toprak üstü kısımlarıdır. Yapraklar ve tomurcuklar doğal ortamda yetişen ve kültürü yapılan bitkilerden toplanır. Pelinotu'nun nüfuz eden, aromatik bir kokusu ve baharatlı, güçlü bir acı tadı vardır.



Şekil 5.1. ▶ Pelinotu *(Artemisia absinthium).*

Bitkinin toprak üstü kısımlarındaki ana acı bileşikler kimyasal açıdan; artabsin gibi monomerler ya da absintin gibi dimerler şeklinde meydana gelen seskiterpen laktonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Pelinotu yaklaşık olarak %0.3-0.5 uçucu yağ içerir ve uçucu yağın %70'ini (-) tuyon ve (+) izotuyon olmak üzere iki stereoizomerik formu olan tuyon oluşturur; bu bileşikler bitkiye hoş, taze ve baharatlı bir koku verir. Farklı pelinotu türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan preparatlar geleneksel tıpta sadece acı bitkiler olarak değil, aynı zamanda malarya ve hepatit gibi pek çok enfeksiyon hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır. Bileşiklerinin biyolojik ve kimyasal çeşitliliği, bilimsel açıdan ilgi konusu olmuştur ve Tan ve arkadaşları (1998) tarafından incelenmiştir.

Bitki küçük dozlarda (örneğin; 1 g ile infüzyon ya da tentür şeklinde) alındığında aromatik acı bir etki gösterir. Doz arttığında tuyonun toksik etkisi daha belirginleşir ve mukoz membranlar ve pelvisteki organlarda hiperemi ve salivasyona neden olur. Saf pelinotu li-

körlerinin üretimi "Absent bağımlılığı" riski nedeniyle yasal olarak yasaklanmıştır. Tuyon, alkolün etkisini arttırır ve değiştirir, kronik tuyon zehirlenmesi epileptik nöbetler, deliryum ve halüsinasyonlarla birlikte serebral disfonksiyona neden olur.

Roma pelinotu (*A. pontica*) vermut şaraplarının yapımı için en iyisidir, çünkü daha güzel bir aromaya ve daha düşük tuyon içeriğine sahiptir. Deniz pelinotu'nun (*A. maritima*) yaprakları da vermut yapımında kullanılmaktadır.

Alman Komisyon E'nin pelinotu'na ilişkin 1984 tarihli monografında; ham droğun (bitkinin kurutulmuş toprak üstü kısımları) en az %0.3 uçucu yağ içermesi ve göreceli acılığının en az 15.000 olması gerektiği belirtilmiştir. Bu monografta endikasyon olarak; iştahsızlık, dispeptik şikâyetler ve biliyer diskinezi kayıtlıdır, önerilen günlük ortalama doz ise 2-3 g ham drog olarak hesaplanmıştır (Blumenthal ve ark., 1998).

5.1.1.2 Diğer Acı Bitkiler

Kavasya (acı ağaç) iki bitki için kullanılan ortak bir terimdir: Jamaika kavasyası Karayipler'e özgü olan görkemli bir ağaç olan *Picrasma exelsa*'dan, Surinam kavasyası ise, Güney Amerika'nın kuzeyine özgü bir çalı ya da küçük bir ağaç olan *Quassia amara*'dan elde edilir. Kavasya tamamen acı ve kalıcı bir tada sahiptir. Kavasya çayının büyük miktarlarda tüketimi gastrik mukozayı irrite edip, bulantıya neden olabilir. Ana acı bileşikler; kuasin, neokuasin ve 18-hidroksikuasin'den (%0.1-0.2) oluşan bir terpenoit karışımıdır. Kavasya, kabızlığın eşlik ettiği dispeptik şikâyetlerin tedavisindeki yararı ile bilinmektedir. Önerilen günlük doz 1:10 tentür için 2-10 ml'dir.

Jansiyan kökü, Orta ve Güney Avrupa'nın dağlık bölgelerine özgü olan ve 1 m'ye kadar uzayan otsu ve çok yıllık bir bitki olan sarı jansiyanın (*Gentiana lutea*, Gentianaceae familyası) kökü ve köksapından oluşur. Doğal olarak yetiştiği gibi, kültürü yapılarak da üretilmektedir. Jansiyan kökünün ayırt edici bir kokusu, başlarda tatlı ve sonradan kalıcı, oldukça acı bir tadı vardır. Gentiopikrozit (gentiopikrin olarak da bilinmektedir) acı içeriğinde en fazla bulunan bileşiktir (%2-3). Gebhard (1997) jansiyan kökünün sulu ekstresinin kültüre alınmış sıçan paryetal hücrelerinde, asit sekresyonunun doğrudan uyarılmasına neden olduğunu göstermiştir. Komisyon E monografı jansiyan kökünün iştahsızlık, gaz ve şişkinlik için endike olduğunu; gastrik ve duodenal ülserlerde ise kontrendike olduğunu belirtir. Tek doz ortalama 1g ham drog, ortalama günlük doz ise 3 g ham drog olarak önerilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998).

Acıyonca yaprakları, kuzey ılıman bölgenin bataklık bölgelerinde yetişen çok yıllık bir su bitkisi olan *Menyanthes trifoliata*'dan (Menyanthaceae familyası) elde edilir. Yapraklar bitkinin çiçeklendiği ve yazın kuruyup gevrekleşmeden önce Mayıs veya Haziran aylarında toplanır. Acıyonca kokusuzdur ve güçlü bir acı tada sahiptir. Jansiyan kökünde olduğu gibi acıyonca yapraklarının acı bileşikleri sekoiroit glikozit sınıfına aittir.

Humulus lupulus'un (Cannabaceae familyası) dişi çiçekleri ticari olarak üretilir ve erkek bitkiden ayıklanarak tozlaşmadan özenli bir şekilde korunur. Bu şekilde güçlü acı bileşiklere ve aromaya sahip olan daha büyük çiçekli uç kısımlar elde edilir. Kurutulmuş dişi çiçeklerin aromatik bir kokusu ve hafif acı, buruk bir tadı vardır. Koku uzun süre depolama

sırasında değişir ve çok uzun süre depolanmış olan şerbetçiotlarında hoş olmayan, izovalerik asit kokusu oluşur.

Şerbetçiotunun acı tadı, şerbetçiotu reçinesinde bulunan humulon, kohumulon ve adhumulon gibi alfa asitlerin varlığından kaynaklanır. Acı bileşikleri oksidasyona yatkındır ve depolama sırasında belirgin bir şekilde kimyasal değişime uğrar. Şerbetçiotu, bira endüstrisinde yüzyıllardır doğal bir koruyucu olarak kullanılmıştır. Ancak, birada artık şerbetçiotundan elde edilen humulonlar ve lupulonlar orijinal formunda bulunmazlar, çünkü mayalanma süreci onları suda çözünen türevlerine dönüştürür. Şerbetçiotu sakinleştirici özellikleri nedeniyle fitoterapide kullanılmaktadır (Böl. 2.4.3).

Mübarek dikeninin çiçekli dal uçları, Akdeniz bölgesine özgü, dikenli yapraklı otsu bir bitki olan *Carduus benedictus*, sin. *Cnicus benedictus*'tan (Asteraceae familyası) elde edilir. Kurutulan yapraklar ve çiçekli dal uçları neredeyse kokusuzdur, ama güçlü bir acı tada sahiptir. Ana acı bileşikleri; snikin ve ondan daha az miktarlarda bulunan diğer seskiterpen laktonlardır.Kondurango kabuğu, Güney Amerika'daki Cordillera bölgesinin batı yamaçlarında yetişen tırmanıcı bir bitki olan *Marsdenia condurango*'nun (Asclepiadaceae familyası) kurutulmuş gövde ve dal kabuklarından oluşur. Kondurango kabuğu, hafif tatlı aromatik bir kokuya ve hafif acı, buruk bir tada sahiptir. Ana acı bileşiği kondurangin'dir.

Turunç kabuğu ise, *Citrus aurantium* (Rutaceae familyası) adlı turunç ağacının meyvelerinden elde edilir. Beyaz ve süngerimsi parenkimanın çoğu, ham droğun hazırlanması sırasında atılır. Turunç kabuğunun baharatlı, aromatik bir kokusu ve baharatlı, acı bir tadı vardır. Flavanon glikozitlerinden naringin ve neohesperidin acı kokudan sorumludur. Aromatik ve baharatlı tat, çoğunluğu limonen olan %1-2'lik uçucu yağ içeriğinden kaynaklanmaktadır. Jasmon, linalil asetat, geranil asetat ve sitronellal aromaya katkı sağlayan diğer bileşiklerdir. Turuncun bodur bir türü olan Chinotte, popüler bir İtalyan acı meşrubatına (Chinotto) aroma vermek için kullanılan olağanüstü acı bir kabuğa sahiptir.

Kırmızı kantaron (Şek. 5.2) Gentianaceae familyasının bir üyesidir, Avrupa'ya (özellikle Akdeniz bölgesine) ve Kuzey Afrika'ya özgüdür; ayrıca Kuzey Amerika'ya da uyum sağlamıştır. Ham drog, *Centaurium erythraea*'nın toprak üstü kısımlarının kurutulmasıyla elde edilir. Kırmızı kantaron neredeyse kokusuzdur ve güçlü bir acı tadı vardır. Ana acı bileşiklerinden bazıları jansiyan kökündekilerle aynıdır (gentiopikrozit) ve kimyasal olarak son derece benzerdir (sverozit, sentapikrin, svertiamarin).

5.2 Fonksiyonel Dispepsi

Anoreksi semptomu sadece iştahsızlık ile ilgili iken, dispepsi terimi farklı şekillerde de yorumlanabilmektedir. Pediatride bebeklerde diyare ile sonuçlanan akut beslenme bozukluklarına karşılık gelmektedir. İç hastalıklarındaki karşılığı ise, üst gastrointestinal sistemden kaynaklanan fonksiyonel şikâyet sendromudur. Bunun aksine, irritabl bağırsak sendromu (IBS, hassas/huzursuz kolon da denmektedir) ise, temel olarak alt intestinal sistemden, özellikle de kolondan kaynaklanan şikâyetlerle karakterize edilmektedir.



Şekil 5.2. ▶ Kırmızı kantaron *(Centaurium erythraea).*

Her zaman kesin bir tanı konulamamaktadır. Çünkü bu hastaların ortalama %30 kadarında her iki duruma da atfedilebilen semptomlar bulunabilmektedir (Talley ve ark., 1999). Her iki sendrom arasındaki çakışmalar, bitkisel ilaçlar kullanıldığında da gerçekleşebilmektedir. Örneğin nane yağı (tek başına ya da kimyon yağı ile birlikte), hem fonksiyonel bozuklukta hem de irritabl bağırsak sendromunda başarılı şekilde kullanılmaktadır.

Fonksiyonel dispepsinin belirtileri klinik olarak; epigastrik ağrı ve basınç, retrosternal yanma, bulantı, nadiren kusma, erken doyma, şişkinlik ve kramplı abdominal ağrıdır. Rome II kriterlerine göre, bu şikayetlerin 12 haftadan uzun bir süre devam etmesi veya tekrarlaması gerekmektedir (Madisch ve Hotz, 2000). Azalan gastrik sıvı salgısı, azalan safra üretimi, safra kanalı diskinezisi ve ekzokrin pankreas yetmezliği olası nedenler olarak bildirilmiştir (Fintelmann ve ark.,1993, 1996). Önerilen bitkisel ilaçlar, fonksiyonel yetersizlikler ve şikâyetlerin baskınlığına bağlı olarak "acı bitkiler" (Bkz. Böl. 5.1.2), "kolagog etkili" ya da "karminatif etkili" bitkiler kategorilerine ait olabilir. Optimum yanıt elde etmek için, hastanın hekime ve seçilen terapötik ajana güvenmesi gerekmektedir. Hekim her zaman hastanın şikâyetlerini ciddiye almalı ve fazla tanı konulmasına engel olmalıdır. On yıldan fazla bir süre önce, plasebo kontrollü klinik deneyler üzerinde gerçekleştirilen bir meta analizde bu endikasyon için tedaviye verilen başarılı yanıtın, ilaçların kendisine kıyasla terapötik içeriğe bağlı olduğu sonucunu ortaya koymuştur (Dobrilla ve ark., 1989). Daha sonra 17 kontrollü çalışma üzerinde gerçekleştirilen başka bir meta analizde ise, bitkisel ilaçlarla tedavi edilen hastaların %60-95'inde şikâyetlerinde ve semptomlarında azalma olduğu görülmüştür (Coon ve Ernst, 2002).

5.2.1 Safra İlaçları (Kolagoglar)

Tıpkı enginar ya da zerdeçaldan elde edilen preparatlar gibi bazı bitkisel ilaçlar, safra akışını arttırma konusunda kanıtlanmış etkiye sahiptir. Ancak klinik çalışmalar, etki mekanizmalarına bakılmaksızın, genellikle fonksiyonel dispepsinin semptomatik tedavisindeki etkinliklerini kanıtlamışlardır. Klasik terim olan "kolagoglar" bu bitkisel tedavi grubuna ilişkin daha eski kavramlara dayanmaktadır, daha doğru olan geçerli terim "anti-dispeptikler"dir. Farklı endikasyonlar açısından bakıldığında kolagoglar genellikle, abdomenin sağ üst çeyreğinde basınç ya da ağrı ile karakterize dispeptik şikâyetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Kolagog terimi bu bağlamda genel olarak koleretikler (karaciğerde safra üretimini uyaran ilaçlar) ve kolekinetikler (safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanallarının boşaltılmasını destekleyen ilaçlar) için kullanılmaktadır.

Böbrek taşları ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ile benzer bir mantıkla; safra akışındaki artışın safra kanalı taşlarından ve ters yönde kanala giren bakterilerden temizlenmesine yardımcı olacağı düşünülebilir, ancak bu tür bir varsayımı deneysel olarak kanıtlamak güçtür (Ritter, 1984). Elbette ki kolagog etkili ürünler ile tedavinin bir kontrendikasyonu olarak litiyazis düşünülebilir, çünkü safra akışını ya da safra kesesinin kasılmasının uyarılması safra taşının da hareketlenmesine yol açabilir. Ancak acı bitkiler safra üretimininin ve safra kanalı motilitesinin neredeyse fizyolojik olarak uyarılmasını sağlayabilirler (Böl. 5.1.1) (Glatzel, 1968). Acı bitkiler ve kolagog etkili bitkiler ile tedaviler arasında kesin bir ayrım yapılamaz. Eldeki bilgiler, tüm bu tedavilerin aslında öznel bir etki şeklinin olduğunu göstermektedir. Pratik açıdan bakıldığında, bunun anlamı acı bitkiler ve kolagogların uzun süreli kullanımı ile zarar verebilecek herhangi bir bileşik içermemesi gerektiğidir.

5.2.1.1 Enginar Yaprakları

Bu endikasyon için gerçekleştirilen plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalarda koleretik özellikler gösteren tek bitkisel ürün, enginar yaprağından elde edilen ekstredir (Tablo 5.3). Ham drog, *Cynara scolymus*'un (Şek. 5.3) taze ya da kurutulmuş yeşil yapraklarından elde edilmektedir. Karakteristik bileşikler kafeoilkinik asit türevleridir (özellikle de sinarin). Koleretik etkisinin yanı sıra enginar yaprağının sulu ekstresine ilişkin farmakolojik çalışmalar; kolesterol biyosentezi üzerindeki inhibitör etkilerini ve izole karaciğer hücrelerindeki hepatoprotektif etkilerini ortaya koymuştur (Gebhardt, 1995 a, b). Kolesterol biyosentezi üzerindeki *in vitro* inhibitör etkisi pek çok deneysel bulgu ve kontrollü klinik çalışmanın sonuçları ile uyumludur (Englisch ve ark., 2000) ve bu da enginar preparatlarının uzun dönem kullanımının insanlarda serum kolesterol düzeyini düşürmeye yardımcı olabileceğine işaret etmektedir (Fintelmann, 1996). Diğer çalışmalar ise, enginar yaprağı ekstresinin insanlarda, aterosklerozun patogenezinde önemli bir role sahip olan LDL oksidasyonunu inhibe etmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir (Gebhardt, 1996). Kraft (1997), enginar yaprağı ekstresinin farmakolojik etkisini ve bunun klinik etkinliğine dair yayımlanmış en önemli çalışmaların sonuçlarını derlemiştir.

Tablo 5.3.

Koleretik, kolekinetik veya antispazmodik özellikleri nedeniyle safra rahatsızlıklarında kullanılan bitkiler.

Bitki (Latince Adı)	Karakteristik bileşikler	Günlük doz
Enginar yaprağı (Cynarae folium)	**Sinarin ve acı bileşikler (örn., sinaropikrin)**	**6 g ham drog**
Boldo yaprağı (Boldo folium)	> %0.1 Alkaloid (temel aktif bileşik boldin), %2 uçucu yağ	3 g ham drog
Şahtere (Fumariae herba)	**> %0.1 Fumarin ve diğer izokinolin alkaloitleri**	**6 g ham drog**
Zerdeçal köksapı (Curcumae rhizoma)	> %3 Kurkumin ve desmetoksikurkumin,> %3 uçucu yağlar	1.5-3 g ham drog
Karahindiba kökü ve yaprağı	**Taraksasin içeren acı bileşik karışımı, ayrıca fitosteroller**	**3-4 g ham drog**
Kırlangıçotu (Chelidonii herba)	> 6% Toplam alkaloidler, kelidonin üzerinden hesaplanır	2-5 g ham drog ya da 12-30 mg toplam alkaloid



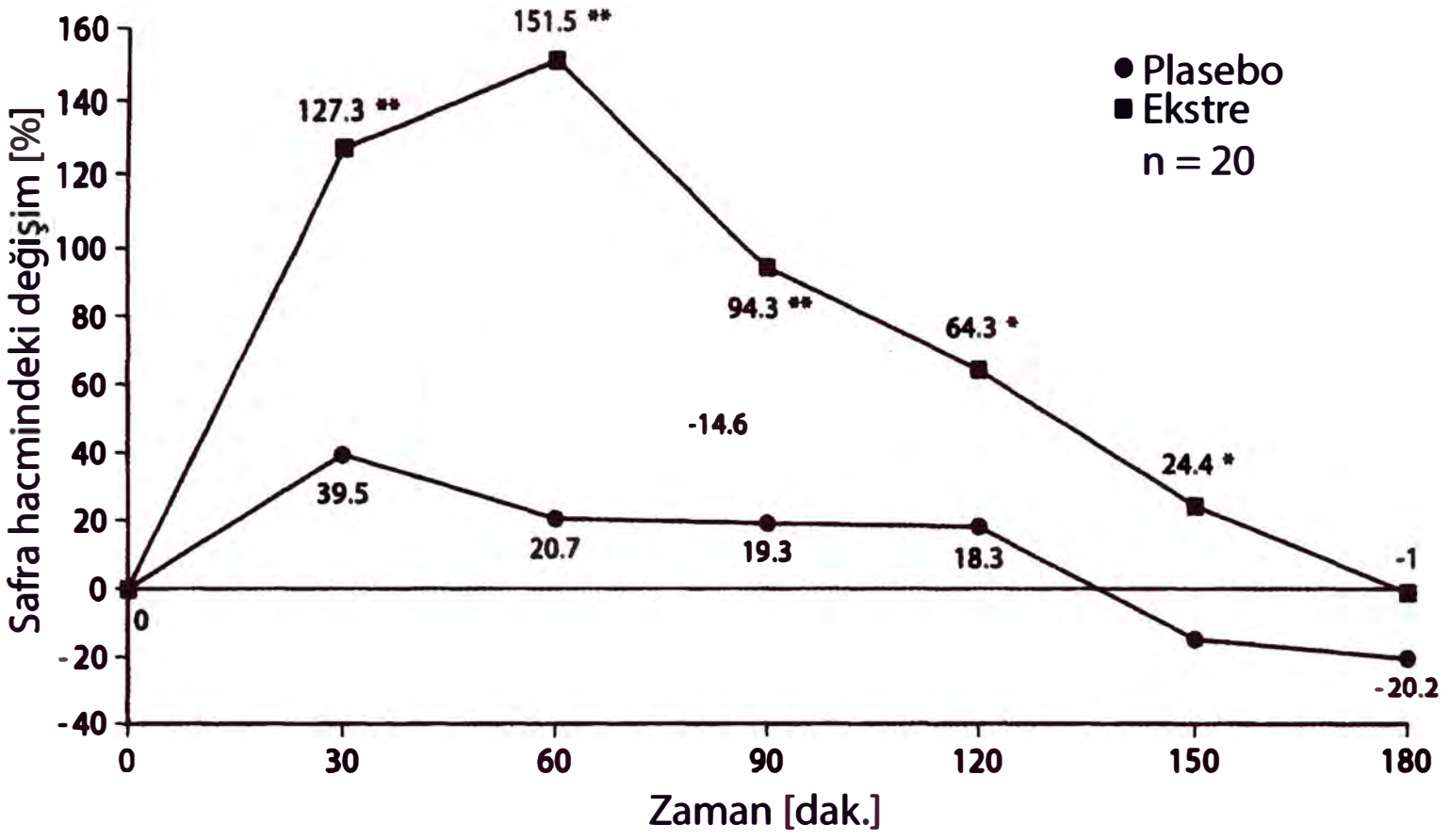
Şekil 5.3. ▶ Enginar ***(Cynara scolymus).***

Enginar yaprağı ekstresinin koleretik etkileri kanıtlanmıştır. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen iki plasebo-kontrollü çalışmada (Kupke ve ark.,1991; Kirchhoff ve ark.,1994), intraduodenal olarak 1.92 g standardize enginar ekstresi uygulamasından 30 ve 60 dakika sonra safra akışında sırasıyla %127 ve %152 oranlarında artış bildirilmiştir (Şek. 5.4). Bu bulgular araştırmacıların enginar ekstresinin dispeptik şikâyetlerin tedavisinde, özellikle de safra salgısı üretiminin yetersiz olduğu şüphesi olan hastalarda yararlı olduğu sonucuna varmalarına neden olmuştur (Kirchhoff ve ark., 1994).

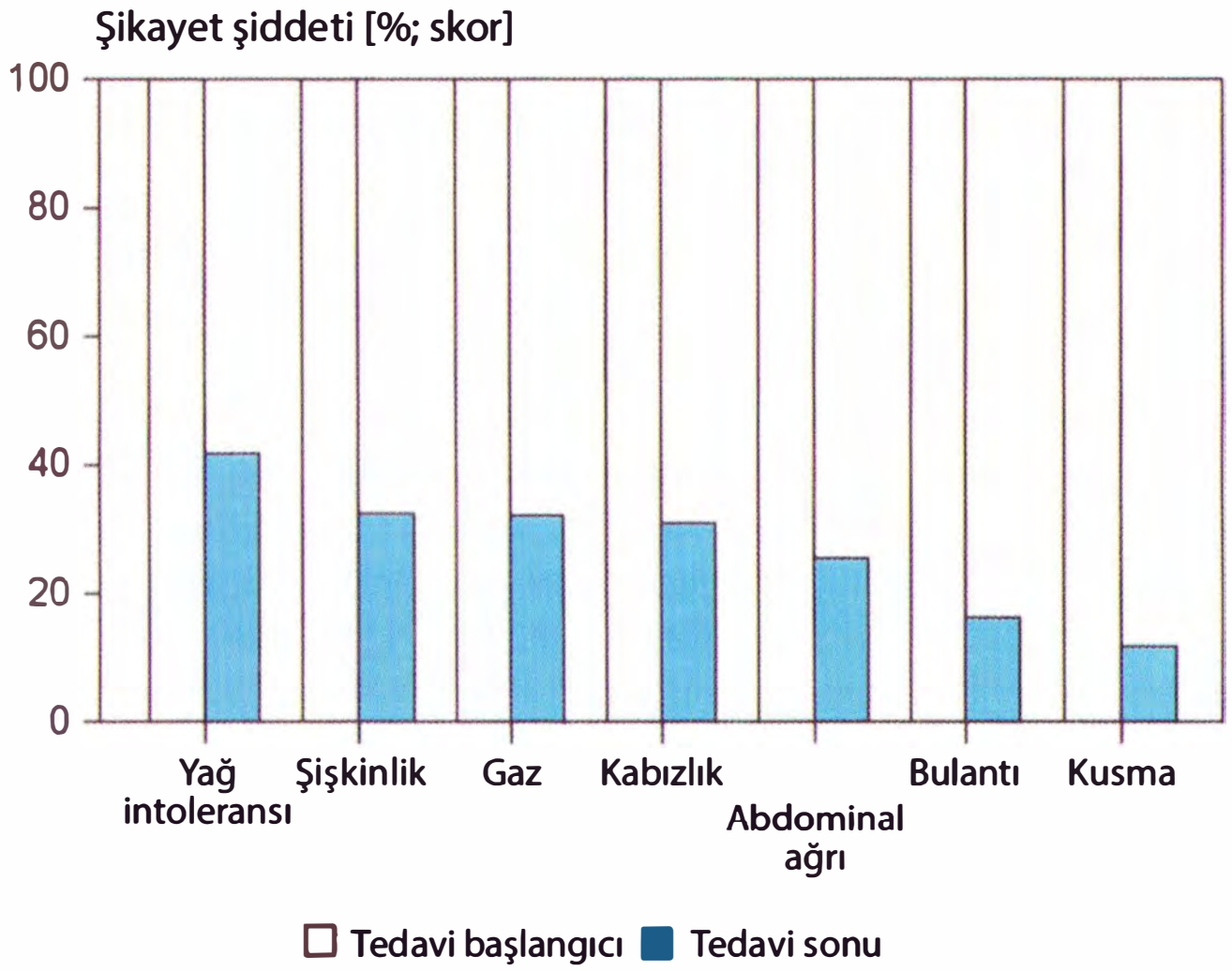
1998 yılı Temmuz ayındaki Komisyon E monografında, dispeptik şikâyetler enginar yaprağı preparatları için endikasyon olarak bildirilmiştir. Enginar yaprağının bu endikasyon için etkinlik ve toleransı, enginar yapraklarından elde edilen kuru ekstreyi günde ortalama 1500 mg dozda kullanan ayaktan tedavi edilen hastalar üzerinde değerlendirilmiştir. 6 haftalık bir tedavi sonrasında dispeptik semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak uygun bir gerileme tespit edilmiştir (Şek. 5.5). Çalışmanın başında ve sonunda serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri tespit edilen 553 hastanın 302'sinde bu değerlerde anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Total kolesteroldeki ortalama düşüş başlangıçtaki 264 mg/dL'ye göre %11.5, trigliserit seviyelerindeki ortalama düşüş ise, başlangıçtaki 215 mg/dL değerine göre %12.5 oranındadır. 553 hastanın 7'si (%1.3) şişkinlik (n=5), zayıflık (n=1) ve açlık hissi (n=1) şeklinde advers reaksiyonlar bildirmiştir (Fintelmann, 1996). 203 hasta üzerinde 6 ay süresince yürütülen tedavi sonunda, ekstrenin antiemetik ve karminatif etkilerini herhangi bir azalma olmadan devam ettirdiği rapor edilmiştir. 6 aylık çalışmada herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (Fintelmann ve Petrowicz,1998).

Günde 3 sefer 320'şer mg enginar yaprağı ekstresi kapsülü (ALE) kullanımının; farmakolojik olarak inaktif bir plaseboyla tedaviden daha üstün olup olmadığını belirlemek için prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli ve karşılaştırmalı bir paralel grup çalışması gerçekleştirilmiştir. Ana kabul kriterleri için, esas olarak üst abdomeni tutan ve en az orta şiddette kronik sindirim şikâyeti tanısının konulmuş olması yeterli görülmüştür. Organik hastalığı olan ya da reflü semptomlarının yoğun olduğu veya irritabl bağırsak semptomları olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara 6 haftalık tedavi süresince her hafta dispeptik şikâyetlerinde herhangi bir değişim olup olmadığı sorulmuştur (birincil sonuç ölçütü olarak). Semptomların şiddeti ve hekimlerce yapılan etkinlik ve tolerans değerlendirmeleri ikincil sonuç ölçütü olarak kabul edilmiştir. Temel sonuç ölçütü, bütün tedavi süresi boyunca (hastalığın kronik tekrarlama seyrine karşılık gelen) toplanan toplam puanlar olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 30 test merkezinden 247 hasta dahil edilmiştir. 244 hastadan elde edilen veriler, tedavi amacına yönelik analiz için uygun bulunmuştur. Birincil sonuç ölçütü değerlendirmesi, 6 haftalık süre boyunca ALE'nin plaseboya göre anlamlı derecede daha üstün olduğunu göstermiştir (Şek. 5.5) (Holtmann ve ark., 2003).

Enginar yaprağı ekstresinin hiperlipidemideki etkinliği bir diğer çift kör çalışmada değerlendirilmiş olup, çalışmada serum total kolesterol seviyesi > 7.3 mmol/L (> 280 mg/dL) olan 143 hastaya 6 hafta boyunca 1800 mg/gün dozda enginar yaprağı ekstresi ya da plasebo kullandırılmıştır.



Şekil 5.4. ▲ 1.92 g standardize enginar ekstresinin intraduodenal uygulamasının safra akışı üzerindeki etkisi. Ortalama değerler 20 sağlıklı denekten elde edilmiştir. 120. ve 150. dakikalarda plaseboya göre farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (*= $p < 0.5$;** = $p < 0.01$, Kirchhoff ve ark.,1994'den sonra)



Şekil 5.5. ▲ Günlük ortalama 1500 mg dozda enginar yaprağı ekstresi ile 6 haftalık tedavi sonrasında karakteristik dispeptik semptomlardaki gerileme. Ortalama değerler 553 hasta için hesaplanmıştır (Fintelmann,1996).

Serum total kolesterol seviyesi enginar ile tedavi edilen grupta ortalama %18.5 oranında azalırken; plasebo grubundaki azalma %8.6 olarak bulunmuştur (gruplar arası farklılık $p < 0.0001$). Enginar ekstresi ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir advers olay gözlenmemiştir (Englisch ve ark., 2000). Bu sonuç, enginarın lipit seviyeleri düşürücü etkisine ilişkin daha önce rapor edilmiş olan gözlemleri ve vaka raporlarını da doğrulamıştır. Bugüne kadar hastalar üzerinde sadece birkaç pilot çalışmada bu etki test edilmiştir (Pittler ve Ernst, 1998).

Komisyon E'nin enginar yaprağına ilişkin monografında, "dispeptik şikâyetler" için önerilen tedavi, ortalama günlük 6 g ham drog ya da bitki/ekstre oranına bağlı olarak eşdeğer bir dozda ekstre olarak bildirilmiştir. Bu monografta, safra kanalı tıkanıklığı ve enginar ya da diğer Asteraceae bitkilerine karşı gelişen alerji kontrendikasyon olarak bildirilmiştir. Ayrıca bilinen herhangi bir yan etki veya ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (Blumenthal ve ark., 1998).

5.2.1.2 Diğer Kolagoglar

Tablo 5.3'te kolagog olarak tedavide en sık kullanılan altı drog ve elde edildikleri bitkilerin isimleri verilmiştir. Almanya'da ticari olarak satılan ürünlerin çoğu ekstrelerden üretilmektedir. Bu ürünlerin yaklaşık %20 oranında (bitki/ekstre oranı yaklaşık 5:1 olarak alınırsa) ekstre içerdiği varsayılırsa günlük ekstre dozunun ortalama 300 – 1200 mg düzeyinde olması düşünülebilir. Toz halindeki drogların günlük dozu ise 1.5 g.dan 6 g. a kadar çıkabilmektedir. Bu veriler, Almanya'da en yaygın şekilde satılan tek bitki içeren ve safra rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan ürünlerin yaklaşık %50'sinin ve neredeyse tüm kombinasyon ürünlerinin eksik dozlandığını göstermektedir.

Zerdeçal (*Curcuma*) ekstresinin koleretik ve kolesistokinetik özellikleri olduğu bildirilmiştir (Maiwald ve Schwantes, 1991). Bu etkiler kısmen içerdikleri kurkuminlerden kaynaklanmaktadır. Ancak bütün ekstre, ekstreden elde edilen fraksiyonlardan daha etkilidir. *Curcuma*'nın antienflamatuvar etkisi olduğu da rapor edilmektedir (Ammon ve Wahl, 1990). Zerdeçalın baharat ve tıbbi bitki olarak uzun bir geleneksel geçmişi bulunmaktadır. *Curcuma longa* genellikle baharat olarak kullanılmaktayken (örneğin, köri hazırlanmasında), *C. xanthorrhiza* ise daha çok tıbbi bitki olarak kullanılır. Her iki bitki de sarı boya, kurkuminoidler ve uçucu yağ içermekle beraber her türün kendine özgü bir bileşimi vardır. Her iki tür de kolagog etki açısından birbirine denktir. Ayrıca *Curcuma* preparatlarının karminatif, lipit seviyelerini düşürücü ve antineoplastik özelikleri olduğu bildirilmiştir. Kurkuminoidler güçlü antioksidan etkilere sahiptirler ve bu özellikleri zerdeçalın başka hastalıkların tedavisinde de bir seçenek olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. *Curcuma*'nın farmakognozisi, farmakolojisi ve terapötik kullanımına ilişkin değerlendirmeler için Hänsel (1997) ve Fintelmann ve Wegener (2001) çalışmalarına Bkz.

440 hasta üzerinde gerçekleştirilen 4 haftalık bir gözlemsel çalışmada, *C. longa* ekstresinin 162 mg/gün dozda uygulanması sonucunda; fonksiyonel dispepsi (%34), irritabl bağırsak (%36), safra kanalı fonksiyonel hastalıkları (%18) veya diğer spesifik olmayan sindirim hastalıkları (%12) için iyileştirici etkileri ortaya konmuştur. Dispeptik semptomlarda %68 oranında gerileme görülmüştür. Etki 1 hafta içinde görülmeye başlanmıştır. Herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (Kammerer ve Fintelmann, 2001).

Kırlangıç otu ekstresi, deney hayvanlarına uygulandığında safra akışında yavaş ama sürekli bir artışa neden olmuştur ve bu etkinin kolekinetik etkiden çok koleretik etkiden kaynaklandığına inanılmaktadır (Baumann, 1975). *Chelidonium majus*'un (Papaveraceae familyası) çiçekli halde iken toplanan kurutulmuş toprak üstü kısımlarından oluşan ham drog, yaklaşık olarak %0.1-1 oranında total alkaloit (yaklaşık olarak 30 tanedir) içermektedir, ki bunlardan birisi de antispazmodik ve zayıf santral etkili bir analjezik olarak etki yapan papaverin'le ilişkili bir bileşik olan kelidonin'dir. Kırlangıç otunun veya preparatlarının aşırı dozları uyuşukluk ile baş dönmesinin eşlik ettiği mide ağrısı, intestinal kolik, acil idrara çıkma ve hematüriye neden olabilmektedir. Çay şeklinde hazırlandıklarında dozu doğru ayarlamak çok zordur, bu nedenle kırlangıç otunun bu şekilde tüketilmemesi gerekir. Son dönemde, hepatotoksik yan etkileri olan ticari ürünlerinin bu etkilerinin alkaloit içeriklerine bağlı olduğunu gösteren bulgular vardır ve bu etkiler daha ileri düzeylerde test edilmelidir. Schilcher (1997), kırlangıç otu preparatları ile uygulanan tedavinin farmasötik ve tıbbi yönlerini incelemiştir.

Boldo yaprakları, Şili'nin kurak alanlarına özgü olan defne ağacının bir akrabası olan, hep yeşil kalan çalımsı bir bitki olan *Peumus boldus*'tan (Monimiaceae familyası) elde edilir. Ham drog, uçucu yağ içeriğinden kaynaklanan yakıcı, aromatik bir tat ve kokuya sahiptir. Ana aktif bileşiği aporfin yapısındaki bir alkaloid olan boldin'dir. Bitki toksik potansiyeli olan maddeler içermesinden dolayı (Duke, 1985) uzun süreli kullanım için önerilmez ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Karahindiba (*Taraxacum officinalis*, Asteraceae familyası) ekstresinin, safra akışında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Böhm,1959; Pirtkien ve ark., 1960). Bu etkinin, karahindiba kökünde yer alan acı bileşiklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Şahtere (*Fumaria officinalis*, Fumariaceae familyası), ekstrelerinin Oddi sfinkterinin spazmlarını rahatlattığı ve genel olarak safra fonksiyonları üzerinde düzenleyici etki gösterdiği bildirilen, Avrupa'ya özgü geleneksel bir tıbbi bitkidir (Fiegel, 1971).

5.2.2 Karminatifler

Tokluk ve bulantıyla birlikte görülen gaz, fonksiyonel dispepsinin karakteristik şikâyetlerinden olup, pratisyen hekimlerin gözlemlediği en yaygın şikâyetler arasındadır. Bunların sebepleri; enflamatuvar gastrointestinal hastalıklar ve safra/pankreatik salgı bozukluklarından mezenterik kan damarlarındaki aterosklerotik lezyonlara kadar değişkenlik göstermektedir. Çoğu vakanın şikayetlerinin temelinde aşırı gaz üretiminden ziyade yetersiz gaz absorpsiyonunun yattığı düşünülmektedir. Her ne kadar şişkinlik ve gaz genellikle ağrısız olsa da hastalar için oldukça rahatsız edici olabilmektedirler. Sadece ruh halini, iştah ve uykuyu etkilemekle kalmazlar, aynı zamanda yüzyılın başında Roemheld sendromu olarak ifade edilen gastrokardiyak semptomlara benzer semptomlarda oluşabilir.Bitkisel preparatlar gaz şikayetlerinin giderilmesinde önemli rol oynamaktadır. Gazı gidermek için gaz çıkarmada kullanılan bitkilere karminatifler denilmektedir (Latincede temizleme anlamındaki carminare'den gelir). Farmakolojik literatür (Gunn, 1920; Sigmund ve McNally, 1969) karminatifleri aslında yiyeceklerle alınan, sindirildiklerinde ısı hissi veren ve yemek sonrası oluşan sindirim gazının rektum yolu ile atılmasını veya geğirme yoluyla eliminasyonunu

arttıran preparatlar olarak tanımlamaktadır. Bu ürünler uçucu yağların yanısıra, kimyon, rezene ve anason ayrıca nane, papatya, melisa ve melekotu gibi yüksek oranda uçucu yağ içeren önemli bitkilerin ekstrelerinden de oluşur.

Karminatif olarak kullanılan uçucu yağların birçoğunun antispazmodik etkileri *in vitro* olarak belirlenmiştir (Schwenk ve Horbach, 1978; Forster, 1983; Reiter ve Brandt, 1985). Bu durum özellikle nane yağı için geçerlidir (Taylor ve ark., 1983; Hills ve Aaronson, 1991). İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, nane yağının dakikalar içerisinde alt özofagus sfinkterini gevşettiği, mide ve özofagus arasındaki intraluminal basıncı dengelediği bildirilmiştir (Sigmund ve McNally, 1969). Karminatif bitkiler olan kimyon, rezene ve anasonun alkollü ekstrelerinin antispazmodik aktiviteye sahip olduğu, ancak bunların uçucu yağlarının bu aktiviteye sahip olmadığı (Forster, 1983); kas tonusunu arttırma ve bağırsak motilitesini uyarma eğiliminde oldukları (Brand, 1988) tespit edilmiştir. Bu nedenle karminatif bitkiler, kullanan tarafından sorgulanamaz şekilde etkilidir, ancak bu etkinliğin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamaktadır.

5.2.2.1 Karakteristik Karminatif Bitkiler

Kimyon'un (*Carum carvi*, Şek. 5.6) (Apiaceae familyası) kurutulmuş olgun meyveleri (sıklıkla tohumları denilmektedir) en karakteristik ve etkili karminatif drog olarak kabul edilmektedir.



Şekil 5.6. ▲ Kimyon'un çiçek durumu (umbella). *(Carum carvi)*.

Kimyon, Avrupa ve Asya'da doğal olarak yetişen iki yıllık bir bitkidir, ancak tıbbi ve baharat amaçlı kullanılan bu bitki neredeyse tamamen kültürü yapılarak elde edilmektedir. Kimyon meyveleri, %2-7 uçucu yağ ve %10-20 sabit yağ içermektedir. Uçucu yağ, başlıca karvon (%50-60) ve limonen taşır. Kimyonun alkollü ekstreleri yüzyıllardır stomaşik olarak kullanılmaktadır.

Apiaceae familyasının bir üyesi olan rezene (*Foeniculum vulgare*), 1-2 m'ye kadar uzar ve Güney Avrupa'ya özgüdür. Meyveleri (tohumları) tıbbi olarak kullanılır ve %2-6 uçucu yağ ve %9-12 sabit yağ içerir. Rezene uçucu yağı, genellikle fenkon ve anetol'den oluşmaktadır. Bu meyveler başlıca karminatif etkiye sahip iken aynı zamanda özellikle çocuklarda hafif düzeyde ekspektoran etkiye de neden olurlar. Ayrıca, rezene karminatif çay karışımları için mükemmel bir aroma düzelticidir. Buna ilave olarak, rezene çayı Avrupa'da dispepsili ve diyareli bebeklerde tedavi edici amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk açlık döneminde sadece rezene çayı tüketimi, bebeklere sadece sıvı kazandırmakla kalmaz, aynı zamanda gazı azaltan ve intestinal spazmları hafifleten karminatif bir etki de sağlar.

Anason (*Pimpinella anisum*) Doğu'ya özgü bir bitki olmakla beraber Almanya'nın belirli bölgelerinde de yetişmektedir. Kimyon ve rezene gibi anason da Apiacea familyasının bir üyesidir. Keskin bir kokusu vardır ve yaklaşık ½ m bir boya erişir. Anason tohumu (botanik açıdan meyvedir) %2-3 uçucu yağ ve %10 sabit yağ içerir. Uçucu yağın ana bileşiği anetol'dür. Kimyon ile kıyaslandığında, anasonun karminatif etkisi daha düşüktür. Ancak güçlü bir ekspektoran etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Weiss (1991) umbella çiçek durumuna sahip bitkileri, azalan karminatif etki ve artan balgam söktürücü etki sırasına göre sıralamıştır: kimyon, rezene, anason.

Karminatif etkileri olduğu kabul edilen diğer bitkiler ise papatya, nane, melisa, melekotu kökü ve kişniş tohumlarıdır. Melekotu kökünün hoş olmayan bir kokusu ve baharatlı, acı bir tadı vardır. Yaklaşık %0.4-0.8 uçucu yağ içerir. Akdeniz bölgesine özgü olan kişniş meyvelerinin baharatlı bir aromatik kokusu ve hafif yakıcı bir tadı vardır. Kokusu ve tadı uçucu yağın içindeki linalol'den (%60-70) kaynaklanmaktadır. Mercanköşk bitkisinin toprak üstü kısımlarının zayıf karminatif etkisi olduğu söylenir, ancak genellikle mutfakta baharat olarak kullanılmaktadır.

5.2.2.2 Nane Yağı ve Kimyon Yağı Kombinasyonu

Nane yağı ve kimyon yağı kombinasyonu (doz başına 90 mg + 50 mg; Enteroplant®) Almanya'da enterik kaplı kapsüller şeklinde "dispeptik şikâyetler (özellikle de şişkinlik, dolgunluk ve hafif gastrointestinal spazmlar eşlik ettiğinde)" için tedavi edici olarak onaylıdır. Sağlıklı denekler üzerinde bu ürünle iki kontrollü çalışma ve fonksiyonel dispepsili (bir çalışmada IBS ile birlikte) hastalar üzerinde de 4 çalışma yürütülmüştür.

Toplam 30 sağlıklı denek üzerinde gerçekleştirilen çift kör çapraz çalışmalarda nane yağı ve kimyon yağının ayrı ayrı ve de kombinasyonlarının (additif etki) mide ve duodenum üzerindeki spazmolitik etkilerini ortaya koymak için standardize manometrik yöntem kullanılmıştır (Micklefleld, 2000; Micklefleld ve ark., 2000).

Ülseri olmayan dispepsili 45 hastada ve bazı IBS'li vakalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü, çift kör çalışmada deneklere, 4 hafta boyunca günde 3 sefer 1'er kapsül kullandırılmıştır. Birincil sonuç ölçütleri 6 puanlık bir ölçeğe dayanan ağrı yoğunluğudur ve CGI ölçeği kullanan hekim tarafından yapılan global bir değerlendirmedir. 2 ve 4 haftalık tedavi

sonrasında her iki kriterde de nane/kimyon yağı kombinasyonunun plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha üstün olduğu tespit edilmiştir (May ve ark.,1996).

Bir diğer çift kör çalışmada, kombinasyon ürünü Enteroplant® (günde 2 kere 1'er kapsül + 1 kapsül plasebo), fonksiyonel dispepsili 118 hastada prokinetik bir ajan olan sisaprid (günde 3 kere 10'ar mg) ile kıyaslanmıştır. Sonuç ölçümleri için ağrı skoru (görsel analog ölçeği ile), ağrı sıklığı ve toplam semptom skorları kullanılmıştır. İki test ilacı arasında sonuç ölçümleri açısından hiçbir farklılık gözlenmemiştir (Madisch ve ark., 1999).

Bir diğer plasebo kontrollü, çift kör çalışmada fonksiyonel dispepsili 96 hasta yer almıştır. 28 gün boyunca günde 2 kere 1'er kapsül Enteroplant® kullanan hastaların plasebo ile kıyaslandığında epigastrik ağrı yoğunluklarında düşüşler tespit edilmiştir. Bu çalışmada da hem birincil sonuç ölçümünde hem de ikincil parametrelerde nane/kimyon yağı kombinasyonu anlamlı düzeyde bir üstünlük göstermiştir (May ve ark., 2000).

Yukarıdaki çalışmalarda, fonksiyonel dispepsili hastaların yaşam kalitesine ilişkin veriler bulunmamaktadır. Bu husus bir başka çift kör, çok merkezli çalışmada incelenmiştir. Toplam 114 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve randomize edilmiştir. Dispeptik semptomların şiddeti, onaylı Nepean Dispepsi İndeksi (NDI) kullanılarak belirlenmiştir. Birincil sonuç ölçümleri 0. ve 29. günler arasındaki toplam skor 1 (epigastrik ağrı, epigastrik şikâyetler, epigastrik spazmlar ve epigastrik şişkinlik hissi şiddetine dayalı olan NDI alt skoru) ve toplam skor 2 (epigastrik basınç ve yemek sonrası tokluk hissi ya da sindirim yavaşlığının şiddetine dayalı olan NDI alt skoru) olarak bulunmuştur. İkincil kriterler ise, semptom skoru ve toplam NDI skoru olarak belirlenmiştir. Tedavi amacına yönelik analiz ise, doğrulama amacı ile kullanılmıştır. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi Enteroplant®, plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında tüm sonuç ölçümleri ve kriterleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha üstün bulunmuştur. Enteroplant® ile her iki toplam skorda da anlamlı düzeyde daha yüksek düşüşler meydana gelmiştir (Holtmann, 2003).

5.2.3 Bulantı ve Kusma için Zencefil

Zencefil köksapına ilişkin Komisyon E monografında "dispeptik şikâyetler" ve "araç tutmasının önlenmesi" için orta düzey günlük doz 2-4 g ham drog olarak belirlenmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Bulantı ve kusmadaki etkinliğine dair bir meta analizde 6 randomize çalışma ele alınmıştır (bunlardan 3 tanesi postoperatif bulantı ve kusma, 1 tanesi deniz tutması, 1 tanesi sabah bulantısı ve 1 tanesi de kemoterapiyle ilişkili kusma tiplerini içermektedir). 1 g dozda toz edilmiş bitkinin etkinlik düzeyi tüm çalışmalarda plasebodan daha iyi ya da metoklopramid ile eşdeğer seviyede bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında ise, üç postoperatif çalışmadan elde edilen veriler, bulantının giderilmesinde plasebo ve zencefil arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık göstermemiştir (Ernst ve Pittler, 2000).

Bir diğer plasebo kontrollü çalışmada ise, 17. gebelik haftasında veya daha öncesinde bulunan 70 Tayvanlı gebe yer almıştır. Bulantı veya kusması olan kadınlar 4 gün boyunca günde 1 g zencefil ya da plaseboyu oral yoldan alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Görsel analog ölçeği ile derecelendirilen semptomlar, zencefil grubunda 2.1 puan; plasebo grubunda ise 0.9 puan düşüş göstermiştir ($p < 0.001$). Sonuçlardaki benzer farklılıklar kusma olayının sayısında da tespit edilmiştir (Vutyavanich ve ark., 2001).

İlgili kontrollü tedavi çalışmalarından elde edilen bu sonuçlar, denizcilerin yüzyıllardır önem vererek kullandığı zencefil köksapının antiemetik özelliklerinin günümüzde de halen devam eden terapötik kullanımlarına ilişkin çarpıcı kanıtlar sunmuştur.

5.2.4 *Iberis amara* - Kombinasyon

Iberogast® ticari ismi ile bilinen ve 9 içerikten oluşan bir kombinasyon ürün, Almanya'da en yaygın olarak reçete edilen 10 bitkisel ilaçtan birisidir (Bkz. EK'teki Tablo A3). Bu ürün iki acı bitkinin tentürü – hünkar çiçeği (*Iberis amara*) ve melekotu kökü – ve ayrıca papatya çiçeği, kimyon meyvesi, mübarek dikeni meyveleri, melisa yaprakları, nane yaprakları, kırlangıçotu ve meyan kökü ekstrelerini içermektedir. Baskın olan terapötik etki, ilk patofizyolojiye bağlı olarak hünkar çiçeği ve melekotu kökü ekstrelerinin tonik etkisi ya da diğer bitki ekstrelerinin spazmolitik etkisi olabilir (Rösch, 2000). Bu etki profili dikkate alındığında, ilgili ürün acı bitkiler ve antidispeptikler arasında kalan ara sınıfta yer almaktadır.

Iberogast'ın etkinliğine ilişkin çalışmalardan yapılan bir derlemede (Rösch, 2000) 8 kontrollü klinik çalışmanın verileri sunulmakta olup, bu çalışmalar arasında eski çalışmalardan 4 tanesinde toplam 158 "fonksiyonel ya da organik gasteroenterelojik bozukluğu" olan hasta yer almıştır. Diğer 3 çalışma (toplam 486 hasta) ise, fonksiyonel dispepsili hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş; her birinde kombinasyon ürün, farklı bitkisel test kombinasyonu ve plasebo ile (2 çalışmada) ya da prokinetik bir ajan olan sisaprid ile (1 çalışma) karşılaştırılmıştır. Tedavi 4 hafta sürmüştür ve sonuçlar 11 semptomu içeren şikâyet skoru ile ölçülmüştür. Bu çalışmalarda, Iberogast® plasebodan anlamlı düzeyde daha üstün ya da sisaprid ile eşdeğer seviyede etkili bulunmuştur. Benzer tasarıma sahip olan bir diğer çalışmada ise, IBS'li 208 hasta yer almıştır. 4 haftalık tedavi sonrasında şikâyet ve ağrı profilinde anlamlı bir iyileşme elde edilmiş, tolerans da plaseboya yakın bulunmuştur (Rösch, 2000; Madisch ve ark., 2000; Madisch ve ark., 2001).

5.2.5 Sindirim Enzimleri

Sindirim enzimleriyle yapılan replasman tedavisi, hazımsızlığın eşlik ettiği ekzokrin pankreas yetmezliğinden kaynaklanan şikâyetlerin hafifletilmesi amacıyla kullanılabilmektedir. Bunlar lipaz, amilaz ve proteaz içeren kombinasyon ürünlerin kullanımını içermektedir. Bu ürünlerin çoğu, hayvansal kaynaklı pankreas dokularından elde edilen preparatlar içerir. Bazı kombinasyon ürünler (örneğin Esberizym®), bitkisel proteazları [taze ananas (*Ananas comosus*) suyundan elde edilen bromelain] ve etli, olgunlaşmamış papayayı (*Carica papaya*) meyve lateksinden elde edilen papain] da içerir. Proteaz replasman tedavisini gerektirecek klinik bir sendrom bulunmadığından ve proteaz, bromelain ve papainin bu gruptaki diğer preparatlarla kombine edilmelerinin bir mantığı olmadığından Alman Federal Sağlık Ajansı'nın (German Federal Health Agency) Komisyon E'si, şimdi Alman Federal İlaç ve Tıbbi Cihaz Enstitüsü (The German Federal Institute of Drugs and Medical Devices), sindirim yetersizliğinde replasman tedavisi için bromelain ve papainin kullanımını onaylamamıştır.

5.2.6 Önerilen Formülasyonlar (5.1 ve 5.2 için)

A) Mide için tentür ve çaylar

Endikasyonlar: **Şişkinlik ve tokluğun eşlik ettiği dispeptik şikâyetler ve iştahsızlık.**
Kontrendikasyonlar: Mide ve duodenal ülserler.
Advers etkiler: Acı bitkilere duyarlı hastalarda nadiren baş ağrısı.

Rx Alman Farmakopesi 6'ya göre acı bitki tentürü.
Talimatlar: Öğünlerden önce yarım bardak suya **10-20 damla kullanınız.**
Weiss (1982)'e göre dispeptik durumlar için **tonik-aromatik mide ilacı.**

Rx	Jansiyan tentürü	10.0
	Pelinotu tentürü	10.0
	Nane tentürü	10.0

Talimatlar: (yukarıdaki gibi).

Avusturya Farmakopesine göre acı bitki çayı *

Rx	Pelinotu	**20.0**
	Kırmızı kantaron	20.0
	Acıyonca yaprağı	15.0
	Jansiyan kökü	15.0
	Turunç kabuğu	20.0
	Tarçın kabuğu	10.0

Çayı hazırlamak için karıştırın

Talimatlar: Yemeklerden 30 dakika önce günde **birkaç** kere infüzyon şeklinde, 1 fincana 2 tatlı kaşığı karışımdan ekleyerek alınız.

* Eğirotu kökü çıkarılarak modifiye edilmiştir.

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre mide çayı I

Rx	**Jan**siyan kökü	20.0
	Turunç kabuğu	20.0
	Kırmızı kantaron	25.0
	Pelinotu	25.0
	Tarçın kabuğu	10.0

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre mide çayı II

Rx	Melekotu kökü	25.0
	Civanperçemi	25.0
	Kırmızı kantaron	15.0
	Pelinotu	15.0
	Anason tohumu	5.0
	Peygamber çiçeği	5.0
	Portakal çiçekleri	5.0
	Biberiye	5.0

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre mide çayı III

Rx	Pelinotu	**25.0**
	Civanperçemi	**25.0**
	Melisa yaprağı	**25.0**
	Böğürtlen yaprağı	**5.0**
	Peygamber çiçeği	**5.0**
	Portakal çiçekleri	**5.0**
	Aynısefa çiçekleri	**5.0**
	Adaçayı yaprakları	**5.0**

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre mide çayı IV

Rx	Jansiyan kökü	20.0
	Karahindiba yaprakları ve kökü	35.0
	Kırmızı kantaron	30.0
	Fesleğen	5.0
	Aynısefa çiçekleri	5.0
	Adaçayı yaprakları	5.0

Not: Her formülde (1) çayı hazırlamak için drogları karıştırın ve (2) Avusturya Farmakopesi çayı için belirtilenlerle aynı talimatlar olmalıdır.

B) Safra sağlığı için önerilen çay *formülasyonları*

***Endikasyonlar:* Enflamasyon kaynaklı olmayan safra akışındaki bozukluklardan oluşan safra kesesi şikayetlerinin ve ayrıca şişkinlik ve sindirim problemlerini içeren gastrointestinal şikayetlerin destekleyici tedavisi.**

Kontrendikasyonlar: Safra kanallarında iltihap ya da tıkanıklık; bağırsak tıkanıklığı.

Hastaya talimatlar: 1 fincan suya (yaklaşık 150 mL) 1 tatlı kaşığı drog karışımı ile infüzyon yapın; günde 3-4 sefer, öğünlerden 30 dakika önce taze hazırlayıp 1 fincan içiniz.

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre safra çayı I

Rx	Karahindiba yaprakları ve kökü	30.0
	Cava zerdeçal köksapı	20.0
	Nane yaprakları	20.0
	Meryemana dikeni meyvesi	20.0
	Kimyon meyvesi	10.0

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre safra çayı II

Rx	Karahindiba yaprakları ve kökü	15.0
	Cava zerdeçal köksapı	20.0
	Nane yaprakları	20.0
	Civanperçemi	20.0
	Rezene tohumu	5.0
	Papatya	5.0
	Aynısefa	5.0
	Meyan kökü	5.0
	Pelinotu	5.0

C) Şişkinlik, gaz ve hafif gastrointestinal kramp gibi şikâyetler, ayrıca sinirsel gastrointestinal şikâyetler

Alman Reçete Formül İndeksi'ne göre kimyon tentürü

Rx	Kimyon uçucu yağı	2.0
	Kediotu tentürü	20.0 mL'ye tamamlanır
	Talimatlar: Günde 3 sefer suya 30 damla ekleyiniz.	

Fintelmann'ın karminatif losyonu.

Rx	Kimyon uçucu yağı	2.0
	Zeytinyağı	20.0 mL'ye tamamlanır.
	Talimatlar: Şişkinlik için haricen kullanınız; göbek çevresine birkaç damla damlatarak ovunuz.	

Çay karışımları

Hazırlama ve kullanım: 1-2 tatlı kaşığı çay karışımının üzerine kaynar su (yaklaşık 150 mL) dökünüz, 10 dakika demleyiniz ve sonrasında süzünüz. Her öğünde sıcakken 1 fincan içiniz.

Alman Reçete Formül İndeksi'ne göre karminatif çay (DRF, 1950)

Rx	Papatya	
	Nane	
	Kediotu kökü	
	Kimyon meyvesi	
	Anason tohumu	aa, 100.00'e tamamlanır
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre gastrointestinal çay I

Rx	Kediotu kökü	
	Kimyon meyvesi	
	Nane	
	Papatya	aa, 100.00'e tamamlanır
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) gastrointestinal çay III

Rx	Rezene tohumu	30.0
	Kişniş meyvesi	30.0
	Aynısefa çiçekleri	5.0
	Peygamber çiçeği	5.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre gastrointestinal çay IX

Rx	Anason tohumu	
	Rezene tohumu	
	Kimyon meyvesi	
	Papatya	
	Civanperçemi	aa, 100.0'e tamamlanır
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre gastrointestinal çay XII

Rx	Papatya	30.0
	Meyan kökü	30.0
	Civanperçemi	20.0
	Ebegümeci çiçeği	5.0
	Melisa yaprağı	5.0
	Aynısefa çiçekleri	5.0
	Tarçın kabuğu	5.0
	Talimatlar (yukarıda).	

5.3 İrritabl Bağırsak Sendromu

5.3.1 Semptomlar, Epidemiyoloji ve Tedavi Yaklaşımları

İrritabl bağırsak sendromu (IBS, hassas/huzursuz kolon da denir) yaygın ve kronik bir fonksiyonel hastalıktır ve tespit edilen herhangi bir yapısal anormallik ya da biyokimyasal patoloji olmaksızın kronik ve tekrarlayan gastrointestinal semptomların değişken kombinasyonları şeklinde tanımlanır. Başlıca semptomlar abdominal ağrı, diyare, kabızlık, değişen dışkılama ve şişkinliktir. Gastrointestinal hareketteki fonksiyonel bozukluklar, viseral düz kasta yaygın aşırı hassasiyet ve viseral hiperaljezi patofizyolojik faktörler olarak bildi-

rilmiştir. Psikopatolojik faktörler, özellikle de anksiyete bozuklukları da önemli rol oynar ve IBS'nin bazı somatoform hastalıklarla (ICD 10 sınıflandırmasında F45) ilişkili olduğu da düşünülür. Fonksiyonel bağırsak hastalıklarına ve fonksiyonel abdominal ağrıya ilişkin Manning kriterleri (Manning ve ark., 1978) veya Rome teşhis kriterleri uyarınca organik hastalıklar göz önüne alınmadan tanı konur (Thompson ve ark., 1992).

IBS oldukça yaygındır. Avrupa ülkelerinde, ABD'de, Çin'de ve Japonya'da prevalansı yetişkin popülasyonunda %10-25 tahmin edilmektedir (Camilleri ve Choi, 1997). Gastroenterologlar hastaların %30-50'sinde IBS bulunduğunu ifade eder. Semptomlar, vakaların yaklaşık %50'sinde 35 yaşındayken, diğer %40'ında 35-50 yaş arasında başlar. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmektedir. Etiyolojisi bilinmemektedir (Maxwell ve ark., 1997).

Tedavisi semptomatiktir ve tedavi bireysel farklılıklara bağlı değişkenlik gösterir. Kabızlık; buğday kepeği, keten tohumu ya da karnıyarık gibi lif desteği ile tedavi edilebilirken, diyare durumunda diyetle alınan yağın azaltılması ve gerektiği durumda bağırsak motilitesini düşüren antidiyareik ilaçların kullanılması önerilmektedir. Abdominal ağrı ve spazmlar mebeverin türü antispazmodiklerle tedavi edilebilir, ancak nane yağı eşdeğer düzeyde veya daha fazla etkilidir (Bkz. Böl. 5.4.2.5). Antidepresanlar ise, özellikle de ciddi anksiyete görüldüğünde somatoform hastalıkların tedavisi için önerilir. Fitoterapi alanında sarı kantaron preparatları bu amaçla kullanılabilmektedir (Bkz. Böl. 2.2). Farmakoterapinin türünden bağımsız olarak hastanın bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesinden hekim sorumludur. İrritabl bağırsak tedavisinde başarının %40-70'inin psikodinamik etkilere dayandığı tahmin edilmektedir (Friedmann, 1991; Maxwell ve ark.,1997; Jailwala ve ark., 2000). Genel tedavi yanıtında ikincil öneme sahip olan farmakodinamik etkiler, şu anda antispazmodik ilaçlar için uygun ve kitle artırıcılar için ise uygun olmadığı düşünülmektedir (Camilleri, 1999; Jailwala ve ark., 2000).

5.3.2 Nane

Tıbbi nane (*Mentha piperita*; Lamiaceae familyası) ilk defa İngiltere'de 17'nci yüzyılın sonlarında kültürü yapılan bir hibrittir; doğal olarak yetişmez. Kültür yoluyla pek çok varyete elde edilmiş olup, bu varyeteler habitat, aktif ve sağlıklı büyüme özellikleri, direnç ve uçucu yağ içeriği bakımından birbirlerinden ayırt edilir. Günümüzde halen en önemli varyete ise, 200 yıldan uzun süredir İngiltere'de üretilen Mitçam nanesidir.

Tıbbi nane, yaklaşık 30-80 cm boyunda ve toprak altı ve üstünde çok sayıda sürgünü (stolonlar, sürünücü gövdeler) bulunan çok yıllık bir bitkidir. Doğal olarak yetişen benzer bitkiler (örneğin; su nanesi, kıvırcık yapraklı nane) koku, tat ve uçucu yağ içeriği bakımından tıbbi naneden çok daha düşük kalitedir.

5.3.2.1 Tıbbi Bitkisel Ürünler

Tıbbi nanenin tüm toprak üstü kısımları çiçeklenmeden hemen önce makine ile hasat edilir (Şek. 5.7) ve düşük sıcaklıkta kurutulur. Ham drog en az %1.2 uçucu yağ içermelidir. Ayrıca %6-12 oranında tanen, flavonoitler, triterpenler ve acı bileşikler içerir (Wichtl, 1989). Kurutulan tıbbi nane yaprakları çay yapımında kullanılır.



Şekil 5.7. ▲ Tıbbi nane hasadı *(Mentha x piperita)*.

5.3.2.2 Nane Yağı

Taze ya da kurutulmuş bitkiden buhar distilasyonu ile elde edilen tıbbi nane yağı şeffaf ile soluk yeşil arasında bir renkte, keskin nane kokulu bir sıvıdır. Başlangıçta yakıcı bir tada sahiptir ve sonrasında, özellikle de ağızda ferahlatıcı bir tad bırakır. Bugüne kadar tıbbi nane yağından 85 adet kimyasal bileşik izole edilmiştir. Ana bileşik, düşük sıcaklıklarda kısmen kristalize olan mentoldür (yaklaşık %50-60). Ayrıca tıbbi nane yağı, menton (%5-30), ester (yaklaşık %5-10) ve az miktarda sineol ve diğer terpenleri içerir.

5.3.2.3 Farmakokinetik

Tıbbi nane yağının oral yoldan alınmasını takiben mentolün, böbrekler yoluyla atılması üzerine toplam 25 hastada ve sağlıklı deneklerde üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Çalışmalardan birinde 6 sağlıklı denek ve 6 ileostomi hastası yer almış olup, her birine 0.4 mL nane yağı iki farklı formülasyonda (orjinal formunda ya da makromoleküler taşıyıcı-ya bağlı olarak) verilmiştir. Ardından, mentolün idrarla atılımı (glukuronid formunda) 24 saatlik bir süre boyunca ölçülmüştür. Sağlıklı kişilerde toplam mentol atılımı; orjinal yağ formülasyonunda alınan miktarın %35'i; yavaş salınımlı kapsül formülasyonunda alınan miktarın %40'ıdır. Mentol atılımının en yüksek olduğu seviyeye yağ formülasyonunda 2 saat; kapsül formülasyonunda ise 4-6 saatte ulaşılmıştır. Üriner mentol atılımı ileostomi hastalarında orjinal yağ formülasyonunda %17; kapsülde %35 olarak tespit edilmiştir. Bu

da vücuda alınan tıbbi nane yağının önemli bir kısmının terminal ileum ve kolona ulaştığını göstermektedir (Somerville ve ark.,1984).

İkinci bir çalışmada 13 sağlıklı denek iki farklı yavaş salınımlı nane yağı formülasyonundan 0.6 mL kullanmıştır. Mentolün ve glukuronit metabolitinin idrar yoluyla atılımı yine 24 saatlik bir süre boyunca ölçülmüştür. Atılımın en yüksek olduğu seviyeye formülasyonlardan birinde 5 saat ve diğerinde 3 saat süre içinde ulaşılmıştır. Her iki formülasyonda da idrar yoluyla atılımda terminal eliminasyon yarılanma süresi yaklaşık 4 saat olarak tespit edilmiştir. Daha hızlı emilen formu kullanan 5 denekte bulantı ve hafif abdominal rahatsızlık şikâyetleri görülmüşken, diğer formu kullanan deneklerde hiçbir advers etki görülmemiştir. Bu bulgu, nane yağının yavaş salınımlı formülasyonlarda daha yüksek dozda alındığında daha iyi tolere edilebildiği şeklinde yorumlanmıştır (White ve ark., 1987). Yavaş salınımlı ürün kullanıldığında IBS'li hastalardaki terapötik etkinin kısmen distal ileum veya proksimal kolondaki emilimden olumlu etkilenip etkilenmediği şüphelidir, çünkü akut kolik ağrısı için nane yağı kullanan hastalar preparatı kullandıktan sonra 30 dakika içerisinde genellikle rahatlama yaşamışlardır. Nane yağının karaciğerde sitokrom P450 (CYP3A4)'nin aktivitesini inhibe ettiği ve bu nedenle bazı ilaçlarla birlikte alındığında vücuttaki aktif düzeylerini artırabildiğine inanılmaktadır (Dresser ve ark., 2002).

5.3.2.4 Farmakoloji

Nane yağının 1:20.000'den fazla olmayan dilüsyonlarda ileumun izole bölümleri (tavşan ve kedilerde) üzerinde antispazmodik etkisi bulunmaktadır. Tersinir olan bu etki, spontan kasılma sayısı ve şiddetinde azalmalarla kendini gösterir, bazı vakalarda tam paralize kadar ulaşabilir. Nane yağı baryum klorür, pilokarpin ve fizostigminin spazmojenik etkisini antagozie eder (Gunn, 1920). İleumdaki boylamsal kas liflerini gevşetir, ancak bu etkisi papaverinden daha zayıftır (Brandt, 1988). Nane yağı nifedipin ile yarışmalı olarak hareket eder ve Ca^{+2}a-kanallarını bloke eder. Bu nedenle de nane yağının antispazmodik etkisi Ca^{+2} antagonistlerine benzer (Taylor ve ark., 1983; Hawthorn ve ark., 1988; Hills ve Aaronson, 1991; Beesley ve ark., 1996). Mentol-β-glukuronid, spazmolitik etkili mentolün kolona ulaşması için ön ilaç gibi davranabilir (Nolen ve Friend, 1994). Tıbbi nanenin toprak üstü kısımlarından elde edilen alkollü ekstreler, uçucu yağ içeren diğer bitkilerin (melisa, biberiye, papatya, rezene, kimyon ve turunç) ekstreleri ile kıyaslandığında çok daha güçlü etkiye sahiptir (Forster ve ark., 1980).

5.3.2.5 Terapötik Etkinlik

Nane yağının sulu süspansiyonu, biyopsi hattına enjekte edilmiş 20 hastada endoskopik muayene sırasında gerçekleşecek kolon spazmlarını engellemiştir (Leicester ve Hunt, 1982). Kontrast bir madde olan baryum sülfata eklenmiş olan nane yağının etkinliği çift kör bir çalışmada 141 hasta üzerinde test edilmiştir. Kontrast muayene sonrasında, nane yağı alan hastaların %60'ında kalıcı spazm hiç görülmezken; plasebo grubunda bu değer %35 olarak tespit edilmiştir (Sparks ve ark., 1995). Nane yağı oral olarak uygulandığında (30 mL suda 15 damla yağ süspanse edilerek) özofagus sfinkterlerini gevşetir, mide ve özofagus arasındaki basınç farkını ortadan kaldırır ve reflünün oluşumuna zemin hazırlar (Sigmund ve McNally,1969). Baryum sülfat süspansiyonuna eklenen nane yağının, kontrast baryum lavman muayenesi sırasında kolon spazmını hafifletmedeki etkinliği çift kör

bir çalışmada 141 hasta üzerinde incelenmiştir. Tedavi grubundaki hastaların önemli bir kısmında (%60) spazma rastlanmazken kontrol grubunda bu değer %35 olarak tespit edilmiştir. Muayeneden kaynaklanan herhangi bir advers etki rapor edilmemiştir (Sparks ve ark., 1995). Toplam 366 IBS hastası üzerinde gerçekleştirilen 9 kontrollü klinik çalışmada nane yağının etkinliği test edilmiştir (Tablo 5.4). Toplam günlük doz (üçe bölünmüş şekilde uygulanmıştır) 0.6-1.2 mL, tedavi süresi 14-180 gün olarak belirlenmiştir. Çalışmalardan 3 tanesinde (Nash ve ark., 1986; Lawson ve ark.,1988; Shaw ve ark., 1991) herhangi bir etki görülmezken; Tablo 5.4'te yer verilmiş kalan 6 çalışmadan elde edilen sonuçlar nane yağı tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı faydası olduğunu göstermektedir. 8 çalışmanın incelendiği bir istatistiksel meta analizde, IBS'in nane yağı ile tedavisinin plasebo ile yapılan tedaviye kıyasla daha etkili olduğu belirlenmiştir. Daha eski çalışmaların bazılarında; hasta kabul kriterlerinde belirsizlik ve çok kısa olan tedavi süreleri gibi ciddi dezavantajlı yöntemler bulunmaktadır. Ancak yine de meta analizden elde edilen genel sonuçlar, nane yağının IBS'deki etkinliğini desteklemektedir (Pittler ve Ernst, 1998). Bir tedavi çalışmasından (Liu ve ark., 1997) elde edilen sonuçlar Şek. 5.8'de grafik olarak gösterilmiştir. Bir diğer plasebo kontrollü, çift kör çalışma ise, nane yağı (90 mg) ve kimyon yağı (50 mg) içeren kombinasyon ürün kullanılarak 39 hasta ile yürütülmüştür. Bu kombinasyon, çalışmanın esas kriteri olan ağrı şiddetindeki azalmayı plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p=0.025) arttırmıştır (Mey ve ark., 1996).

Komisyon E monografında ayrıca nane yağının kolagog etkisi de ele alınmaktadır (Blumenthal ve ark., 1998). Harici olarak uygulanan nane yağının analjezik etkileri Böl. 8.5'te açıklanmaktadır.

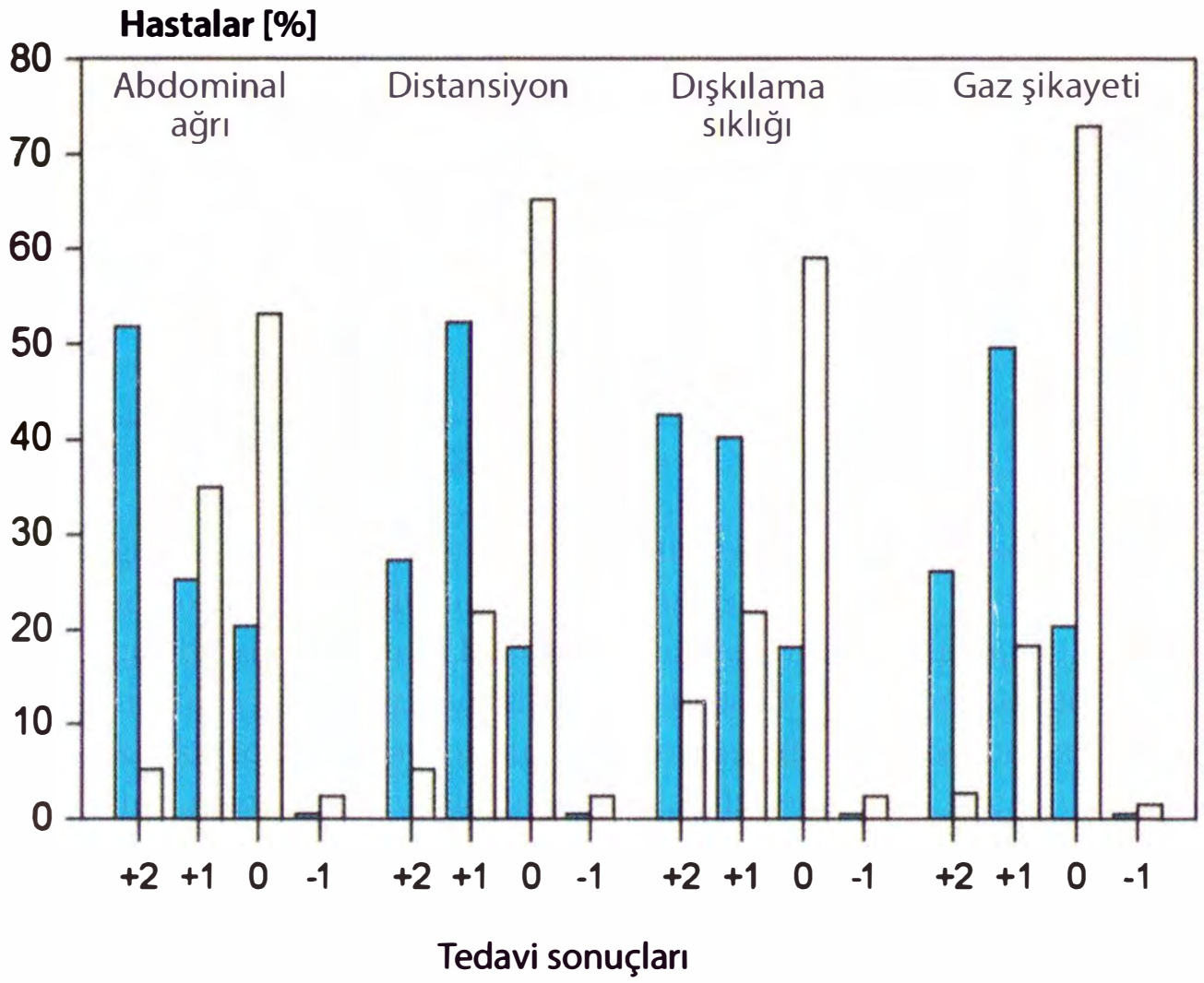
Tablo 5.4.

İrritabl bağırsak sendromunun nane yağı ile tedavisine ilişkin randomize klinik çalışmalar

İlk yazar, yıl	Hasta sayısı	Günlük nane yağı dozu (mL)	Tedavi süresi (gün)	Genel iyileşme, plaseboya karşı ilaç
Rees, 1979	**16**	**0.6-1.2**	**21**	2/16'ya karşı 13/15
Dew, 1984	29	0.6-1.2	14	5/29'a karşı 24/29
Nash, 1986	**33**	**1.2**	**14**	**17/33'e karşı 13/33**
Lech, 1988	42	0.6	28	6/23'e karşı 13/19
Lawson, 1988	**25**	**0.6-1.2**	**28**	**ns. vs. plasebo**
Carling, 1989	38	0.6-1.2	14	5/13'e karşı 17/30
Schneider, 1990	**47**	**?**	**42**	Ağrı: **p<0.01, test ilacı daha üstün**
Shaw, 1991	35	0.6	180	13/81[1]'e karşı 3/17
Liu, 1997	**101**	**0.6-0.8**	**28**	**21/49'e** karşı **41**/52

NOT: Lech, Liu ve arkadaşları (paralel grup tasarımı) ve Shaw (nane yağı ile stres yönetim tedavisini karşılaştıran açık çalışma) tarafından gerçekleştirilen çalışmalar haricinde tüm çalışmalar çapraz tasarımlı, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalardır (Pittler ve Ernst, 1998'dan sonra).

[1]Stres yönetimi tedavisine karşı nane yağı



Şekil 5.7. ▲ 4 hafta boyunca günlük 0.6 mL nane yağının (mavi barlar) plasebo (sarı barlar) ile karşılaştırılmış semptomlarının yanıtları. +2 =Anlamlı iyileşme; +1 = Orta düzey iyileşme; 0 = Değişim yok; -1 = Semptom kötüleşmesi. Nane yağı ile elde edilen genel sonuçlar plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyidir ($p<0.05$; Liu ve ark., 1997).

5.3.2.6 Riskler ve Yan Etkiler

Nane çayının uzun süre kullanımı ile ilgili herhangi bir risk ya da önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Nane yağı küçük çocuklarda nazal bölgeye uygulanmamalıdır, çünkü glottik spazma ve solunumun durmasına neden olabilir. Aşırı miktarda nane yağının oral olarak alımı interstisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Mentolün insanlar için ölümcül dozu, tahmini 2-9 g civarıdır. Nane yağının herhangi bir mutajenik ya da karsinojenik etkisi bildirilmemiştir.

Nane yaprakları ve yağının risk ve yan etkilerine dair genel bir inceleme için Bowen ve Cubbin (1993)'e Bkz.

5.3.2.7 Endikasyonlar, Dozlar ve Kontrendikasyonlar

1986 tarihli iki Komisyon E monografında, nane yapraklarının "gastrointestinal bölge, safra kesesi ve safra kanalındaki kolik ağrılar" için endike olduğu ve nane yağının "üst gastrointestinal sistem ve safra kanalındaki kolik ağrıları, irritabl kolon ve nezle" için da-

hili olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Nane yaprağının çay formunda alınması için günlük ortalama doz 3-6 g olarak önerilmektedir. Nane yağı için ise günlük ortalama doz 6-12 damla olarak önerilmektedir. IBS tedavisi için ortalama tek doz olarak 0.2 mL veya totalde günlük ortalama doz 0.6 mL nane yağıdır. Bu hastalar, tabletin midedeki kimüs sıvısından etkilenmemesi için öğünlerden önce enterik kaplı tabletlerden almalıdırlar (IBS semptomlarını tedavi etmek için nane yağı ile yapılan klinik çalışmaların çoğu enterik kaplı tabletlerle gerçekleştirilmiştir). Komisyon bu bitki için herhangi bir kontrendikasyon bildirmemiştir. Yağ safra kanalı tıkanıklığı, kolesistit ve şiddetli karaciğer hasarında kontaendikedir. Küçük çocukların yüz bölgesine uygulanmamalıdır (Blumenthal ve ark., 1998).

5.4 Gastrit ve Ülser Hastalığı

Gastrik mukozadaki enflamasyonlar (nispeten hafif gastrit modellerinden peptik ülsere değişkenlik gösterir); antiasitler, asit sekresyonunu inhibe eden ajanlar (antikolinerjikler, H_2-antagonistleri), irritasyon oluşturmayan antienflamatuvar ve antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Fitoterapi, antikolinerjik tedaviye önemli bir katkı sağlamıştır (en azından tarihsel bakış açısından dolayı) nitekim güzel avrat otundan (*Atropa belladonna*) elde edilen atropin ve skopolamin gibi alkaloidler, tüm antikolinerjik ilaçların prototipleridir. Dar terapötik aralığı nedeniyle güzel avrat otu ya da banotu (*Hyoscyamus niger*) (%0.2-0.3 hiyosiyamin ve skopolamin) yapraklarından elde edilen preparatlar bu endikasyonlar için günümüzde kullanılmamaktadır (ancak gastrointestinal olmayan diğer kullanımlar için hâlen onaylı ve uygundurlar).

Bazı musilajlı bitkilerin akut gastritte lokal irritasyonları azaltabilen koruyucu özellikleri bulunur (özellikle keten tohumu, ebegümeci yaprakları, hatmi yaprakları ve kökleri). Keten tohumunun laksatif olarak kullanımı benzer şekilde, önceden yaklaşık 30 dakika suda bekletilip tüketilerek ülserde lokal irritasyonu azaltmayı amaçlayan koruyucu bir görev görür ve evde uygulanışı olan bir kullanılış şeklidir (Böl. 5.8.2.1). Keten tohumu aynı zamanda papatya preparatları ile de kombine edilebilir.

Günümüzde gastriti rahatlatmak için kullanılan temel bitkisel ürünler, papatya ve preparatları ile meyan kökü preparatlarıdır. Etkilerinin antienflamatuvar ve demülsan özelliklerine dayandığı tahmin edilmektedir.

5.4.1 Papatya

Tıbbi papatya (*Matricaria recutita*) en iyi bilinen ve en çok kullanılan tıbbi bitkilerden birisidir. Dermatolojik kullanımı 8. bölümde ele alınmaktadır.

Günümüzde, papatyanın terapötik özelliklerinin üç grup aktif bileşikten kaynaklandığına inanılmaktadır. İlk grup, uçucu yağın (içeriğin %0.25-1'i) içinde bulunan terpenik yapıdaki bisabolol ve kamazulendir (her ikisi de deney hayvanlarında hafif bir antienflamatuvar etki gösterir) (Isaak, 1980). Bir sonraki grup flavonoitlerdir (içeriğin yaklaşık %2.4'i) ki özellikle apigenin, antispazmodik bir aktivite göstermektedir. Son grup olarak, papatya çiçekleri %5-10 oranında pektin benzeri musilaj içeriği bulundurmaktadır. Bu maddelerin

infüzyon sürecinde öncelikli olarak ekstre edildiği ve gastrik mukozadaki irritasyonu hızla azalttığına inanılmaktadır.

Papatya çiçeklerinden hazırlanan infüzyonun veya temel olarak papatya çiçeklerinin etanollü ekstresini içeren ürünün, hafif antienflamatuvar ve antispazmodik aktivitelere sahip olduğu görülmüştür. Papatya artık kronik gastrit, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitin tedavi protokollerinde yer almamaktadır. Çeşitli ticari ürünlerin farmakolojik etkilerinin, ürünün yapımında kullanılan çözücüden etkilendiğine dikkat edilmelidir. Örneğin, sulu infüzyon, kurutulmuş bitkinin uçucu yağını %15'ten fazla içermez, ancak bu süreç belirli flavonol glikozitleri ve musilaj içeriklerin neredeyse tamamını ekstre eder. Alkollü ekstrelerin farklı bileşik yelpazesi vardır. Bu nedenle de 1950'lerin sonundaki bazı klinik araştırmaların papatya ekstresinin akut gastrit ve prepilorik ülser rahatsızlıklarındaki etkilerini ortaya koyan sonuçları (inceleme için Bkz. Schilcher, 1987), diğer preparat türlerine genellenemez.

5.4.2 Meyan Kökü

Meyan kökü, *Glycyrrhiza glabra* (Şek. 5.9) bitkisinin kurutulmuş köksap ve köklerinden oluşmaktadır. Bu cins adı, Yunanca glykos (tatlı) ve rhiza (kök) kelimelerinden köken almaktadır. Ham drogda iki tip aktif bileşik bulunur: glisirizin (%5-15) ve likuiritin ve izolikuiritin flavonoitleridir. Oral yoldan kullanılan glisirizin'in prostaglandin sentezi ve lipoksijenazı inhibe ederek gastrik enflamasyonu hafifletildiğine inanılmaktadır (Inoue ve ark., 1986; Tamura ve ark., 1979). Yaklaşık 900 peptik ülser hastasıyla gerçekleştirilen kontrollü bir klinik çalışmada, deglisirinize meyan kökünün antiasitler ve simetidin'le kıyaslandığında benzer etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Kassir, 1955). Glisirizin'in mineralokortikoid benzeri etkisi nedeniyle günlük ortalama dozunun 5-15 g kuru bitkiyi (200-600 mg glisirizin eşdeğeri) aşmaması, tedavi süresinin ise 4-6 haftadan uzun olmaması gerekir. Daha yüksek bir doz ya da daha uzun tedavi süresi sodyum ve su tutulumu, kan basıncı artışı, potasyum kaybı ve ödemden oluşan advers etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler düşük glisirizin içeriğine sahip olan meyan kökü ekstreleri ile oluşmayacak ya da minimal düzeyde olacaktır. Bielenberg (1998) meyan toksisitesine ek olarak meyan kökü preparatları ve glisirizinin farmakolojik etkilerine ilişkin tüm raporları incelemiştir.

Meyan kökü preparatları kolestatik karaciğer hastalıkları, karaciğer sirozu, hipertansiyon, hipokalemi, şiddetli böbrek yetmezliği ve gebelikte kontrendikedir.

Tıbbi Bitkisel Ürün (5.1 ile 5.4 arası için)

Sıvı preparat şekilleri acı bitkiler için uygun dozaj formları olarak önerilmektedir. Çaylar, kabul edilebilir terapötik risklerle birlikte hazır ürünlere alternatif olarak evde hazırlanabilir (bkz. pelinotu).



Şekil 5.9. ◀ Meyan bitkisinin çiçekli uçları *(Glycyrrhiza glabra)*.

Sindirime yardımcı ürünler, kolagoglar ve karminatifler 1999 tarihli İlaç Kılavuzu uyarınca artık Almanya'da sağlık sigortası tarafından karşılanmamaktadır. Bu durum kendi kendine ilaç tedavisi için bu önemli endikasyonlarda, doktor rehberliğine olan ihtiyacı azaltmaktan ziyade vurgulayan bir durumdur. 2003 tarihli Rote Liste'de gastrointestinal motiliteyi etkileyen ilaçlar kategorisi altında tek bitki içeren 3 ürün bulunmaktadır.

Kaynakça (5.1 ila 5.4 için)

Adler M (1979) Physiologische Psychologie, Tei! II: Spezielle Funktionssysteme, Enke Stuttgart, 177-185.

Ammon HPT,Wahl MA (1990) Pharmacology of Curcuma longa. Planta Med 57: 1-7.

Anonymus (1999) Schollkraut - rezeptfrei und lebertoxisch.Arzneitelegramm 6/99: 65.

Baumann J (1975) Uber die Wirkung von Chelidonium, Curcuma, Absinth und Carduus marianus auf die Galle- und Pankreassekr tion bei Hepatopathien. Med Mschr 29: 173· Bellomo A (1939) Ricerche cliniche. Giorn cad Med Torino 52: 181.

Bielenberg J (1998) Die SilBholzwurzel. Wirkungen und Anwendungen unter dem Aspekt neuer pharmakologischer Erkenntnisse. Zeitschrift filr Phytotherapie 19: 197-208.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Bohm K (1959) Untersuchungen ilber choleretische Wirkungen einiger Arzneipflanzen. Arzneim Forsch/Drug Res 9: 376.

Bowen IH, Cubbin IJ (1993) Mentha piperita and Mentha spicata. In: De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds) Adverse Effects of Herbal Drugs 1. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York: 171-178.

Brandt W (1988) Spasmolytische Wirkung iitherischer Ole. In: Phytotherapie, Hippokrates Stutt gart, 77-89.

Brandt W (1988) Spasmolytische Wirkung iitherischer Ole. In: Phytotherapie, Hippokrates Stuttgart, 77-89.

Braun JE, Rice-Evans CA (1998) Luteolin-rich artichoke extract protects low-density lipoprotein from oxidation in vitro. Free Radical Research 29: 247-255.

Camilleri M (1999) Therapeutic approach to the patient with irritable bowel syndrome.Am J Med 107: 27S-32S.

Camilleri M, Choi MG (1997) Review article: irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 11: 3-15.

Carling I, Svedberg LE, Hulten S (1989) Short term treatment of the irritable bowel syndrome: a placebo-controlled trial of peppermint oil against hyoscyamine. OPMEAR 34: 55-57.

Coon JT, Ernst E (2002) Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. Alment Pharmacol Ther 16: 1689-99.

Dew MJ, Evans BK, Rhodes J (1984) Peppermint oil for the irritable bowel syndrome: a multicen tre trial. Br J Clin Pract 38: 394-395.

Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P (1989) Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Clin Gastroenterol n: 169-n.

Dresser GK, Wacher V, Ramtoola Z, Cumming K, Bailey D (2002) Peppermint oil increases the oral bioavailability of felopidine and simvastatin. Clin Pharmacol Ther 71: P67.

Duke JA (1985) CRC Handbook of medicinal Herbs. CRC Press, Boca Raton (USA): 358-359.

Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V (2000) Efficacy of artichoke dry extract in patients hyperlipoproteinemia. Arzneim-Forsch/Drug Res 50: 260-5.

Ernst E, Pittler MH (2000) Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of ran domized clinical trials. Br J Anaesth 84: 367-71.

Fiegel G (1971) Die amphocholeretische Wirkung der Fumaria officinalis. Z Alig Med 34: 1819. Fintelmann V (1996) Klinische Bedeutung der lipidsenkenden und antioxidativen Wirkung von Cynara scolymus (Artischocke). In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka II: Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 145-159.

Fintelmann V, MenBen HG, Siegers CP (1993) Phytotherapic Manual. Pharmazeutischer, phar makologischer und therapeutischer Standard. 2nd Ed. Hippokrates Verlag Stuttgart.

Fintelmann V, Petrowicz 0 (1998) Langzeitanwendung von Hepar-SL forte bei dyspeptischem Symptomenkomplex: Ergebnisse einer Beobachtungsstudie. Natura med 13: 17-26.

Fintelmann V, Wegener T (2001) Curcuma longa - eine unterschiitzte Heilpflanze. Deutsche Apotheker Zeitung 141:3735-43.

Forster H (1983) Spasmolytische Wirkung pflanzlicher Carminativa. Allgemeinmedizin 59:1327-1333.

Forster HB, Niklas H, Lutz S (1980) Antispasmodic effects of some medicinal plants. Planta med 40: 309-319.

Friedman G (1991) Treatment of the irritable bowel syndrome. Gastroenterology Clinics of North America 20: 325-333.

Gebhardt R (1997 a) Stimulation of acid secretion by extracts of Gentiana lutea L.in cultured cells from rat gastric mucosa. Pharm Pharmacol Lett 7: 106-108.

Gebhardt R (1997 b) Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the arti choke (Cynara scolymus L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol 144: 270-286.

Gebhardt R (1998) Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (Cynara scolymus L.) extracts. J Pharmacol Exp Ther 286: 1122-1128.

Gebhardt R, Fausel M (1997) Antioxidant and hepatoprotective effects of artichoke extracts and constituents in cultured rat hepatocytes. Toxicology in Vitro 11: 669-672.

Glatzel H (1968) Die Gewiirze. Ihre Wirkungen auf den Menschen. Nicolaische Verlagsbuchhand lung, Herford: 170.

Glatzel H, Hackenberg K (1967) Rontgenuntersuchungen der Wirkungen von Bittermitteln auf die Verdauungsorgane. Planta Med 15: 223-232.

Gunn JWC (1920) The carminative action of volatile oils. J Pharmacol Exp Ther 6: 93-143. Gunn JWC (1920) The carminative action of volatile oils. J Pharmacol Exp Ther 16: 93-143. Guttenberg A (1926) Das Cholagogum Curcumen. Klin Wschr 5: 1998-1999.

Hänsel W (1997) Die Gelbwurzel - Curcuma domestica Val., Curcuma xanthorrhiza Roxb. Portrait zweier Arzneipflanzen. Zeitschrift ftir Phytotherapie 18: 297-306.6.

Hawthorn M, Ferrante J, Luchowski E, Rutledge A, Wei XY, Triggle DJ (1988) The actions of pep permint oil and menthol on calcium channel-dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. Aliment Pharmacol Therap 2: 101-118.

Hills JM, Aaronson PI (1991) The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. Gastroenterology 101: 55-65.

Hills JM, Aaronson PI (1991) The mechanisms of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. Gastroenterol 101: 55-65.

Holtmann G, Gschossmann JM, Buenge L, Wieland V, Heydenreich CJ (2003) Effects of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil on symptoms and quality of life in patients suf fering from functional dyspepsia. Phytomedicine 10 Suppl IV: 56-57

Inoue H, Saito K, Koshihara Y, Murota S (1986) Inhibitory effect of glyzyrrhetinic acid derivatives of lipoxygenase and prostaglandin synthetase. Chem Pharm Bull 34: 897.

Isaac D (1980) Die Kamillentherapie - Erfolg und Bestatigung. Dtsch Apoth Ztg 120: 567-570. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K (2000) Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 133: 136-47.

Jenss H (1985) Zur Problematik funktioneller Magen-Darm-Krankheiten am Beispiel des Colon irritabile. In: Oepen I (Hrsg) An den Grenzen der Schulmedizin, eine Analyse umstrittener Methoden. Deutscher Arzte-Verlag Cologne: 197-212.

Kammerer E, Fintelmann V (2001) Curcuma-Wurzelstock bei dyspeptischen Beschwerden - Er gebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 440 Patienten. NaturaMed 16: 18-24.

Kassir ZA. Endoscopic controlled trial of four drug regimens in the treatment of chronic duode nal ulceration. Irish Med J. 1985; 78: 153-156.

Kirchhoff R, Beckers CH, Kirchhoff GM, Trinczek-Gartner H, Petrowicz 0, Reimann HJ (1994) Increase in choleresis by means of artichoke extract. Phytomedicine 1: 107-115.

Kohlstaedt E (1947) Choleretika, Cholekinetika und Cholagoga. Pharmazie 2: 529-536.

Kraft K (1997) Artichoke leaf extract - recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. Phytomedicine 4: 369-378.

Kupke D, Sanden H, Trinczek-Gartner H, Lewin J, Bllimel G, Reimann HJ (1991) Prlifung der choleretischen Aktivitat eines pflanzlichen Cholagogums. Z Alig Med 67:1046-1058.

Lawson MJ, Knight RE, Tran K, Walker G, Roberts-Thomson IC (1988) Failure of enteric-coated peppermint oil in the irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind crossover study. J Gastroenterol Hepatol 3: 235-238.

Lech AY, Olesen KM, Hey H et al. (1988) Behandling af colon irritable med pebermynteolie. Ugeskr Laeger 150: 2388-2389.

Leicester RJ, Hunt RH (1982) Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. Lancet: 989.

Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, Huang CK, Poon SK (1997) Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective, randomized trial. J Gastroenterol 32: 765-768.

Madisch A, Heydenreich CJ, Wieland V, Hufnagel R, Hutz J (1999) Treatment of functional dys pepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. Arzneim-Forsch/Drug Res 49: 925-32.

Madisch A, Hotz J (2000) Therapie von Reizmagen- und Reizdarmsyndrom aus klinischer Sicht. In: Rietbrock N (ed) Phytopharmaka VI - Foerschung und Praxis. Steinkopff, Darmstadt, pp. 193-200.

Madisch A, Melderis H, Mayr G, Sassin I, Hotz J (2001) Ein Phytotherapeuticum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. Ergebnisse einer doppelblinden placebokontrol lierten Vergleichsstudie. Z Gastroenterol 39: 511-7.

Madisch A, Plein K, Mayr G, Burchert D, Hotz J (2000) Benefit of a herbal preparation in patients with irritable bowel syndrome: results of a blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. Gastroenterology 118: A4440.

Maiwald L, Schwantes PA (1991) Curcuma xanthorrhiza Roxb., eine Heilpflanze tritt aus dem Schattendasein. Z Phytother 12: 35-445.

Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF (1978) Towards positive diagnosis of the irri table bowel. BMJ 2: 653-654.

Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D (1997) Irritable bowel syndrome. The Lancet 350: 1691-1695. May B, Kohler S, Schneider B (2000) Efficacy and tolerability of a fixed combination of pepper mint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 14: 1671-7.

May B, Kuntz HD, Kieser M, Kohler S (1996) Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil com bination in non-ulcer dyspepsia. Arzneim-Forsch/Drug Res 46: 1449-53.

May B, Kuntz HD, Kieser M, Kohler S (1996) Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil com bination in non-ulcer dyspepsia. Arzneim-Forsch/Drug Res 46: 1149-1153.

Micklefield GH (2000) Fixe Kombination aus Pfefferminzol und Kilmmeli:il: Obersicht zur Pharmakologie und Klinik. In: In: Rietbrock N (Hrsg.) Phytopharmaka VI - Foerschung und Praxis. Steinkopff, Darmstadt, S. 209-217

Micklefield GH, Greving I, May B (2000) Effects of peppermint oil and caraway oil on gastro duodemal motility. Phytother Res 14: 20-23.

Moller K (1947) Pharmakologie, Benno Schwabe + Co Verlag Basel, 133-136.

Nachmann M, Cole LP (1971) Role of taste in specific hungers. In: Beidler LM (ed) Handbook of Sensory Physiology, Vol IV, Chemical Senses 2, Taste, Springer. Berlin Heidelberg New York: 337-362.

Nash P, Gould SR, Barnardo DE (1986) Peppermint oil does not relieve the pain of irritable bowel syndrome. Br J Clin Pract 40: 292-293.

Nicolaidis S (1969) Early systemic responses in the regulation of food and water balance: func tional and electrophysiological data. In: Neurol regulation of food and water intake. Ann NY Acad Sci 157: 1176-1203.

Nolen HW, Friend DR (1994) Menthol-P-Glucuronide: A potential prodrug for treatment of the irritable bowel syndrome. Pharmaceutical Research 11: 1707-1711.

Pirtkien R, Surhe E, Seybold G (1960) Vergleichende Untersuchungen iiber die choleretischen Wirkungen verschiedener Arzneimittel bei der Ratte. Med Welt 1: 1417.

Pittler MH, Ernst E (1998) Artichoke leaf extract for serum cholesterol reduction. Perfusion 11: 338-40.

Pittler MH, Ernst E (1998) Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and meta-analysis. The American Journal of Gastroenterology 93: 1131-1135.

Rees WDW, Evans BK, Rhodes J (1979) Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. Brit med J II: 835-838.

Reiter M, Brandt W (1985) Erschlaffende Wirkungen auf die glatte Muskulatur von Trachea und Ileum des Meerschweinchens. Arzneim-Forsch/Drug Res 35: 408-415.

Ritter U (1984) Therapie mit Choleretika und Cholekinetika. Med Mo Pharm 7: 99-104.

Rosch W (2000) Stellenwert von Iberogast® beim Reizmagen- und Reizdarmsyndrom. In: Rietbrock N (Hrsg.) Phytopharmaka VI - Foerschung und Praxis. Steinkopff, Darmstadt, pp. 201-207.

Schilcher H (1987) Die Kamille. Handbuch fiir Arzte,Apotheker und andere Naturwissenschaftler. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Schilcher H (1997) SchOllkraut - Chelidonium majus L. Portrait einer Arzneipflanze. Zeitschrift fiir Phytotherapie 18: 356-366.

Schneider MME, Otten MH (1990) Efficacy of Colpermin in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 98: A389.

Schwenk HU, Horbach L (1978) Vergleichende klinische Untersuchung Uber die Wirksamkeit von Carminativum-Hetterich bei Kindern mittels wiederholter Sonographie des Abdomens. Therapiewoche 28: 2610-2615.

Shaw G, Scrivastava ED, Sadlier M et al. (1991) Stress management for irritable bowel syndrome: a controlled trial. Digestion 50: 36-42.

Sigmund ChJ, McNally EF (1969) The action of a carminative on the lower esophageal sphincter. Gastroenterol 56: 13-188

Sommerville KW, Richmond CR, Bell GD (1984) Delayed-release peppermint oil capsules (Colper min) for the spastic colon syndrome: a pharmacokinetic study.Br J Clin Pharmac 18: 638-640.

Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. (1999) Functional gastroduodenal disorders. Gut 45 (Suppl II) Il37-II42.

Tamura Y, Nishikawa T, Yamada K, Yamamoto M, Kumagai A (1979) Effects of glyzyrrhetinic acid and its derivatives on i'l4-5a- and 5p-reductase in rat liver. Arzneimittel Forsch/Drug Res 29: 647.

Tan RX, Zheng WF, Tan HQ (1998) Biologically active substances from the genus Artemisia. Planta Med 64: 295-302.

Taylor BA, Luscombe DK, Duthie HL (1983) Inhibitory effect of peppermint on gastrointestinal smooth muscle. Gut 24: A992 (Abstract).

Thompson WG, Creed F, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G (1992) Functional bowel disease and functional abdominal pain. Gastroenterology International 5: 75-91.

Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri RA (2001) Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 97: 577-82.

WeiB RF (1991) Lehrbuch der Phytotherapie. 7th Ed. Hippokrates Verlag Stuttgart.

White DA, Thompson SP, Wilson CG, Bell GD (1987) A pharmacokinetic comparison of two delayed-release peppermint oil preparations, Colpermin and Mintec, for treatment of the irri table bowel syndrome. Int J Pharmaceutics 40: 151-155.

Wichtl M (ed) (1989) Teedrogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: 372-374.

5.5 Akut Diyare

Diyare, sık bir şekilde (günde 3 seferden fazla) sıvı ya da yarı katı dışkılamayı ifade eder. Akut diyarenin ortaya çıkışı hızlıdır, genellikle sadece 3-4 gün sürer, sıklıkla bulaşıcı bir sebebi vardır ve kendi kendine süreci kontrol edebilir. Kronik diyare ise 4 haftadan uzun sürer ve ülseratif kolit, Crohn hastalığı ya da hipertiroidizm gibi altta yatan kronik bir hastalığın semptomu olabilir. Diyarenin tüm kronik formlarında altta yatan hastalığın nedensel tedavisi şarttır. Kısa akut diyare atakları hem diyet hem de farmakolojik olarak semptomatik önlemlerin kullanımını gerektirmektedir. Bitkisel ilaçların hem geleneksel ev tedavilerinde hem de galenik preparatlar olarak diyarenin semptomatik tedavisinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Üç grup preparat özel öneme sahiptir: Tanen içeren bitkiler, pektinler ve özel canlı kuru maya suşu.

5.5.1 Tanen İçeren Bitkiler

Tanenler protein çöktürücü etkiye sahiptir. Mukoz membrana uygulandığında tanenler proteinlerin epitel yüzeyinde birikmesine neden olur, çökelti stabil bir zar oluşturur. Bu şekilde, özellikle de bağırsak yolunda bağırsak lümeni koruyucu bir film tabaka ile kaplanır ve toksinlerin emilimini engeller, lokal irritanların etkisini azaltır ve artan peristaltik hareketleri normale dönüştürür (Sollmann,1948). Tanenlerin etki mekanizması hakkındaki bu klasik hipotez mantıklıdır, ancak yine de kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Tablo 5.5'te akut diyarenin tedavisinde en yaygın şekilde kullanılan tanen içeren bitkiler ve preparatlar yer almaktadır. Bu etkiye sahip tanenlerin çoğu pentahidroksilflavanol kateşinin kimyasal türevleridir. Asit hidrolizine dirençli, suda çözünür oligomerik ve polimerik ürünlerdirler. Bazı bitkiler hem kateşinleri hem de gallotanenleri içerir. Meşe kabuğunda bulunan tanen karışımı olan tannik asit, saf bir gallotanendir. Saf gallotanenler ince bağırsağın üst kısmında hidrolize olur, bu nedenle kolonda az oranda astrenjan etki gösterirler. Tanenler kolonda, biyoyararlanım gösterebilmesi için albümine (tannalbin) bağlanmaları gerekmektedir.

5.5.1.1 Yeşil ve Siyah Çay

Tanenleri vücuda almanın en keyifli yolu siyah veya yeşil çay şeklinde tüketmektir. Mümkün olabildiğince fazla miktarda tanenin bu bitkilerden ekstre edilebilmesi için çay 15-20 dakika demlenmelidir, bu süreç içeceğe acı bir tad verecektir.

Siyah ve yeşil çayların her ikisi de Güneybatı Asya'ya özgü olan ve 5 m'ye kadar uzayabilen her dem yeşil odunsu bir bitki olan çay çalısından (*Camellia sinensis*, önceden *Thea sinensis* olarak da bilinirdi) elde edilir (Şek. 5.10). Tarımsal olarak yetiştirilen bitki, hasat işlemini kolaylaştırmak için çalı formunda budanır. Yapraklar hasat edilir ve ham drogun elde edilmesi için kurutulur.

Tablo 5.5.
Akut diyare tedavisinde kullanılan tanen içeren bitkiler ve preparatlar

Bitki veya preparat	Aktif Bileşik	Ortalama günlük doz
Yeşil veya siyah çay	**%5-20 Tanen** **%2-5 Kafein** **%1 uçucu yağ**	**3-10 g ham drog[1]**
Yaban mersini	%5-10 Tanen %1 meyve asidi	20-60 g meyve[2]
Cadı fındığı yaprağı ve kabuğu	**%5-15 Tanen**	**0.1-1 g ham drog[3]**
Beşparmak otu kökü	%15-20 Tanen	2-6 g ham drog[1]
Meşe kabuğu	**%10-20 Tanen**	**2-6 g ham drog[1]**
Albümin tannat	Yakl. %50 Tanen	2-4 g

[1] İnfüzyon olarak hazırlanır (çay); [2] Kuru meyve; taze bitkileri 5 misli miktarda kullanın; 3) Sadece haricen kullanılır..

Çayın kalitesi ve etkisi; çay yapraklarının yaşı ve kökenine (genç sürgünler > genç yapraklar > yaşlı yapraklar) ve ilk işleme tekniklerine bağlıdır:

- Yeşil çay hasattan hemen sonra ısıtılan, mekanik olarak kıvrılan, öğütülen ve enzimatik değişiklikleri önlemek için kurutulan yapraklardan oluşur. Bu sayede çay yapraklarının doğal bileşikleri ve rengi büyük oranda korunur. Sonuç olarak, yeşil çay (haysan, gunpowder, emperyal, vb.) önemli bir tanen içeriğine sahiptir ve güçlü astrenjan etkilidir.
- Siyah çay ise fermantasyon ile üretilir. Yapraklar kıvrılmadan önce soldurulur ve sonrasında enzimatik değişikliklerin hızlandırılması için birkaç saat nemli ortamda tutulur, bu sayede kırmızımsı kahverengi renk alır. Bitki daha sonra kendine özgü aroması olan siyah yaprakları (örn., pekoe, souchong, congo) elde etmek için kurutulur.

Günde 2 litre çay (8 g bitki içerir) tüketen 12 sağlıklı denekle gerçekleştirilen çalışmada, 4 günden sonra bağırsaktan geçiş süresi plasebo kullanan gruba kıyasla anlamlı derecede uzamıştır (Hojgaard, 1981). Safra asitlerinin dışkıyla atılımı azalmış, idrarla atılan oksalik asit miktarında artış meydana gelmiştir. Bu sonuçları yorumlayan araştırmacılar çayın kabız edici etkisini tanen içeriğinden çok çaydaki teofilin içeriğine atfetmiş, bunun nedeni olarak artan glomerüler infiltrasyonun bağırsaklarda daha yüksek miktarda sıvı emilimi ile sonuçlanan ekstraselüler dehidrasyona yol açmasını göstermişlerdir. Fakat oldukça düşük miktarda bulunan teofilinin (5-10 mg/L) buna neden olup olmayacağı şüphelidir ve tanenlerin karakteristik aktif bileşik olmaları daha olası görünmektedir (Tablo 5.5.1).



Şekil 5.10. ▲ Çay bitkisi *(Camellia sinensis)*

Çayın kafein içeriğine gereken dikkat gösterildiğinde (Böl. 2.2.1.1) tüketimden kaynaklanabilecek riskler son derece azalmaktadır. Karaciğer hasarı olan bireyler aşırı miktarda çay tüketirse tanenler hepatotoksisiteye neden olabilir. Örneğin, 5 yıl boyunca günde 65 g çay yaprağına eşdeğer miktarda çay tüketen bir kadında karaciğer yetmezliği gelişmiştir. Ancak çay kullanımı azaltıldığında splenomegali ve assit sorunları çözülmüştür (Martindale, 1989).

Ludewig (1995) ve Scholz ve Bertram (1995) mutfak ve tıbbi kullanım açısından yeşil ve siyah çayın etkileri ve yan etkilerine ilişkin güncel değerlendirmeler yayımlamışlardır. Blumenthal ve arkadaşları (2003) yeşil ve siyah çayın ve çay temelli bitkisel preparatların etkilerine ilişkin 29 klinik çalışmayı gözden geçirmişlerdir (Blumenthal ve ark., 2003).

5.5.1.2 Tanen İçeren Diğer Bitkiler

Yaban mersini (Avrupa yaban mersini), Ericaceae familyasından cüce bir çalı olan *Vaccinium myrtillus* bitkisinin kurutulmuş olgun meyvesidir. Kurutulmuş yaban mersinleri %5-10 kateşin, yaklaşık %30 civarında invert şeker ve düşük miktarlar da flavon glikozitleri ve antosiyanin glikozitlerini (özellikle malvidin, siyanidin ve delfinidin glikozitleri) içerir.

Yaban mersini 20-60 g kuru meyve (günlük doz) su ya da kırmızı şarapta bekletilerek ve sonrasında iyice çiğnedikten sonra yutarak veya kuru bitkinin 5-10 katı miktarda taze/tazeliği korunmuş meyve şeklinde tüketerek kullanılır. Yaban mersini akut, spesifik olmayan diyare için evde kullanıma uygun bir tedavidir ve özellikle okul çağındaki çocuklar için önerilmektedir.

Tormentil köksapı (aynı zamanda *Potentilla* ya da beşparmak otu olarak da bilinir) Avrupa ve Kuzey Amerika'da çok yaygın olan Rosaceae familyasından otsu bir bitki olan *Potentilla erecta*'nın kurutulmuş köksapıdır. Kokusuzdur ve güçlü bir astrenjan tada sahiptir. Bu bitki kateşin (%15-20) ve tanen (%1-2) içerir, ana bileşik agrimoniin'dir (Lund ve Rimpler, 1985). Genellikle çay olarak tüketilir (1 bardak; 150 mL suda 2-3 g bitki). Akut spesifik olmayan diyare için önerilen doz, öğünler arasında günde 2-3 sefer 1 bardaktır. Hassas bireylerde bulantı veya kusma görülebilir.

Meşe kabuğu, *Quercus robur* (saplı meşe) bitkisinin baharda hasat edilen genç ve ince dallarının kurutulmuş kabuğundan oluşur. %1-20 oranında tanen içerir, gallotanen açısından zengindir. Komisyon E monografında meşe kabuğunun, haricen enflamasyonlu cilt hastalıklarında ve dahilen spesifik olmayan akut diyaredeki kullanımı bildirilmiştir; ayrıca ağız, boğaz, genital bölge ve anal bölgede hafif enflamasyon durumlarında lokal olarak uygulanır (Blumenthal ve ark., 1998). Diyare hastalarının meşe kabuğunu 3-4 günden uzun bir süre kullanmamaları gerekmektedir. Meşe kabuğunun astrenjan etkisinin yanı sıra antiviral etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir.

5.5.1.3 Tannik Asit ve Albümin Tannat

Meşe palamudundan elde edilen tannik asit, gallik asidin glikozla oluşturduğu farklı esterlerinin heterojen karışımıdır. Hafif ama karakteristik bir kokusu ve buruk bir tadı olan kahverengimsi sarı toz, suda hemen çözülerek kolloidal (jelimsi bir yapı) bir oluşturur. Tannik asit 1:20.000 ila 1:50.000 arasındaki konsantrasyonlarda lokal olarak uygulandığında astrenjan etki gösterir.

Daha yüksek konsantrasyonlar da sitotoksik olabilir ve oral kullanım gastrik mukozayı irrite ederek kusmaya neden olabilir.

Gallotanenler ince bağırsakta hidrolize olur, astrenjan etkisi olmayan serbest gallik asit oluşur. Bu nedenle de terapötik olarak tanen içeriği yaklaşık %50 olan bir protein-tannik asit bileşiği olan albümin tannat formunda kullanılırlar. Reaksiyon ürününün 100-120°C'ye kadar ısıtılması onu mide sıvılarına karşı dayanıklı kılar ve ürün, tanen salınımını bağırsakların alkali pH'ya ulaşmasına kadar erteler. Bağırsaklarda tanen kademeli olarak salınır ve ince bağırsak ve kolonda astrenjan etki yapar. Oral olarak kullanıldığında tanen dışkıda görülmezken albümin tannat uygulaması sonrasında dışkıda serbest tanen tespit edilmiştir. Ortalama 0.5-1 g tek doz, günlük doz ise yetişkinler için 2-4 g'dır.

5.5.2 Pektinler

Pektinler moleküler ağırlıkları 60.000 ile 90.000 arası olan biyopolimerdirler. Temel yapısını galaktüronik asit molekülleri oluşturur. Sayısız asit grubunun varlığı pektinlere su tutabilme ve jel oluşturabilme kabiliyeti kazandırır. Sindirim enzimleri bu jellere saldırmaz, bu sayede de jeller değişime uğramadan kolona ulaşır, burada kolon bakterileri tarafından parçalanırlar. Pektin jelleri ince bağırsakta mukoza üzerinde koruyucu bir film tabaka oluşturur. Ancak bakteriyel yıkım kolonda bu tür bir etkiyi imkansız kılar, bu nedenle farklı bir anti-diyareik etki mekanizması gereklidir. Bir hipoteze göre, kolona ulaşan pektinlerin mikrobial parçalanma sonrasında salınan kısa zincirli yağ asitlerinin kolon hareketliliğini önleyici bir etkiye sahip olduğudur (Yajima, 1985).

Pektinler selüloz ile beraber hücrenin ve genel olarak bitkinin yapısal bütünlüğüne oldukça katkı sağlar. Pektinler neredeyse her bitkide bir miktar bulunur, ancak özellikle etli meyveler ve depo köklerde bol miktarda mevcuttur. Zengin ticari kaynakları; şeker pancarı, elma artıkları, portakal ve limon artık ürünü ve havuçtur. Aşağıda diyare tedavisinde "ev tedavileri"nde kullanılan yararlılığı kanıtlanmış diyet örnekleri verilmiştir:

- Gün boyunca yenen 1-1.5 kg çiğ rendelenmiş elma;
- Küçük dilimlere ayrılmış ve istendikçe yenen muz (özellikle çocuklar için önerilmektedir);
- Havuç da bebekler ve küçük çocuklar için uygundur. Örneğin 500 g kadar soyulmuş havucu 1 litre suda 1-2 saat kaynatın, süzün ve sonrasında blenderla püre haline getirin. 1 litreye tamamlamak için su ekledikten sonra 3 g sofra tuzu ekleyin (Schulte ve Spranger, 1988)

5.5.3 Canlı Kuru Maya

1923'te Hindiçin'i gezen Fransız mantar uzmanı Henri Boulard yerel halkın tropik meyvelerin kabuğunu diyare tedavisinde kullandıklarına dikkat çekmiştir. Boulard, bu meyvelerin yüzeyinden izole edilen bir mayanın anti-diyareik özellikleri olduğunu keşfetmiştir. Hollanda'daki Centraalbureu voor Schimmelcultures bu tropik yabani mayayı *Saccharom-*

yces cerevisiae Hansen CBS 5926 şeklinde sınıflandırmıştır, ancak uluslararası alanda *S. boulardii* olarak bilinmektedir.

Mayalar doğada yüksek şeker içeriği olan fermente olabilir meyve sularının bulunduğu her yerde her zaman bulunur. En bilinen varyete bira mayasıdır (*Saccharomyces cerevisiae*). Bakterilerden farklı olarak mayaların gerçek bir hücre çekirdeği bulunur ve mantar olarak sınıflandırılırlar. Bu da *S. boulardii*'yi bitkiler aleminin bir üyesi yapar ve bu nedenle de tıbbi olarak kullanımı fitoterapidir.

Ticari üretim için maya suşu geniş sıvı kültürlerde büyütülür ve dondurularak kurutulur; liyofilizasyon hücrelerin canlılığını korur. Optimum gelişim sıcaklığı 30-40°C arasıdır ki bu aralık bağırsaklardaki normal sıcaklık aralığı ile örtüşmektedir. Teknik nedenlerle liyofilizata laktoz eklenir (kapsüllerin tam dolmasını sağlamak için). Kültürlerin saflığını ve hücrelerin canlılığını ölçmek için mikrobiyolojik ve mikroskobik kalite kontrol çalışmaları yapılır.

5.5.3.1 Farmakoloji ve Toksikoloji

S. boulardii'nin anti-diyareik etkisi patojenik mikroorganizmalar üzerindeki antagonistik etkilerine ve bağırsaktaki immün mekanizmalar üzerindeki uyarıcı etkisine dayanır. Terapötik etkinliği, maya hücrelerinin canlılığına bağlıdır (Massot ve ark., 1982) ki bu canlılık maya hücreleri bağırsak yolundan ilerlediği sürece korunmalıdır. Kolona girdiğinde bu hücreler bakteriyel yıkıma uğrarlar ve alınan maya hücrelerinin sadece %0.05'i dışkı ile atılır. *S. boulardii* bazı patojen mikroorganizmalar için antagonistik etki gösterir ve bu mikroorganizmalar *S. boulardii* varlığında ya hasar görür ya da yok olur (Bockeler ve Thomas, 1989). Gerçekleştirilen bir çalışmada maya hücrelerinin yüzeyindeki mannoz yapılarının *E. coli*'yi yakaladığı ve onlara bağlanma kabiliyeti kazandırdığı belirlenmiştir (Gedek,1989). *S. boulardii* ayrıca bakteriyel toksinlerin aktivitelerini de azaltabilmektedir (Czerucka ve ark., 1994). Diğer deneysel çalışmalar ise bu mayanın bağırsaklardaki doğal bağışıklık sistemi üzerinde uyarıcı etkisi olduğunu bildirmiştir (Jahn ve Zeits, 1991).

1994 tarihli Komisyon E monografı, bu mayanın fareler ve sıçanlara 3 g/kg dozda oral olarak tek seferlik uygulanması ile herhangi bir toksik reaksiyon gözlenmediğini rapor etmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Benzer şekilde 6 hafta için köpeklere günde 330 mg/kg dozda verilen ve 6 ay boyunca sıçan ve tavşanlara 100 g/kg dozda uygulanan bu suş, herhangi bir advers reaksiyona neden olmamıştır. Ames testinde mutajenitesiyle ilgili herhangi bir kanıt elde edilememiştir.

5.5.3.2 Terapötik Etkinlik

1983 ile 1993 arasında gerçekleştirilen 5 çift kör çalışmada, standardize bir *S. boulardii* preparatı olan Perenterol® 5'in akut diyarenin değişk formlarında terapötik etkinliği test edilmiştir.

Tempe ve arkadaşları (1983), gavaj ile beslenen 40 hastada beslenmeyle ilişkili diyarenin önlenmesinde *S. boulardii*'nin etkinliğini test etmişlerdir. Maya preparatı besin çözeltilerine eklendiğinde diyare insidansı ortalaması %8.7 iken plaseboda bu değer %16.9 olarak belirlenmiştir. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Kollaritsch ve arkadaşları (1988), *S. boulardii*'nin seyahat ilişkili diyareyi önleme üzerindeki etkisini test etmişlerdir. Seyahat eden 1231 kişiden oluşan bir grupta 406 katılımcıya plasebo, 426 katılımcıya günlük 250 mg dozda maya preparatı ve 399 katılımcıya da günlük 500 mg dozda maya preparatı verilmiştir. Denekler seyahate başlamadan 5 gün önce uygulamaya başlanmış ve tropik ya da subtropik bölgelerdeki seyahatleri boyunca kullanmaya devam ettirilmişlerdir. Plasebo grubunda diyare sıklığı %42.6 iken düşük doz grubunda %33.6, yüksek doz grubunda ise %31.8 olarak belirlenmiştir. Tedavi gruplarındaki düşüş, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Surawicz ve arkadaşları (1989), *S. boulardii*'nin antibiyotik nedenli diyarenin önlenmesindeki etkinliğini incelemişlerdir. Çalışmadaki 180 hasta iki gruba bölünmüş, bir gruba plasebo, diğer gruba ise günlük 500 mg maya preparatı 3 günlük bir antibiyotik tedavisi sırasında uygulanmıştır. Diyare insidansı plasebo grubunda %22 iken maya uygulanan grupta sadece %9.5 olarak tespit edilmiştir. Aradaki fark, bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.04$).

Höchter ve arkadaşları (1990), akut diyaresi olan ve ayaktan tedavi alan 92 hasta üzerinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bir gruba günlük doz olarak 300-600 mg *S. boulardii*, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Dört günlük tedavi sonrası, *S. boulardii* ile tedavi edilen hastalar dışkı sıklığı ve kalitesi skorunda (temel çalışma kriteri) plasebo grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi bir düşüş sergilemiştir (skor değişimleri sırasıyla -17.2 ve -13.6 $p<0.04$).

Plein ve Hotz (1993), 20 Crohn hastası ile bir pilot çalışma gerçekleştirmiştir. İlk olarak tüm hastalara 14 gün boyunca günlük 750 mg *S. boulardii* verilmiştir. Bağırsak hareketlerinin ortalama sıklığı bu sürede günde 5'ten 4.4'e düşmüştür. 14. günde hastaların yarısı *S. boulardii* kullanmaya devam ederken, kalan yarısı plaseboya geçmiştir. Bağırsak hareketi sıklığı maya uygulanan grupta azalmaya devam etmiş (günde 3.3'e) ancak kontrol grubunda ilk değere (günde 5'e) geri dönmüştür.

5.5.3.3 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Komisyon E'nin 1994 tarihli monografında, kuru maya *Saccharomyces boulardii*'nin seyahat nedenli ve gavaj ile beslenme kaynaklı akut diyarenin önlenmesi ve semptomatik tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Bu monografta ayrıca kronik aknenin tedavisinde de adjuvan olarak kullanımına dikkat çekilmiştir.

Önerilen doz 250-500 mg/gün olup, sonda ile beslenmeye ilişkin diyare için ise önerilen doz 500 mg/gündür. Seyahat nedenli diyarenin önlenmesinde tedaviye seyahatten 5 gün önce başlanılmalıdır. Akut diyare vakalarında tedavi, semptomlar geçtikten sonra da birkaç gün daha devam ettirilmelidir.

Ayrı ayrı vakalarda şişkinlik, kaşıntı, kurdeşen ve genel cilt döküntüleri şeklinde intolerans reaksiyonları da bildirilmiştir. Maya hassasiyeti bir kontrendikasyondur. Monoamin oksidaz inhibitörü kullanan hastalarda, ilaç etkileşimi olarak kan basıncında düşüş görülebilir.

5.5.4 Diğer Bitkisel Anti-Diyareikler

Afyon: Haşhaş'ın (*Papaver somniferum*) olgunlaşmamış kapsüllerinin çizilmesiyle akan sütün havada kurumasıyla elde edilen bir üründür ve güçlü bir kabız etkiye sahiptir. Afyon

%20-25 alkaloid içerir, bu alkaloid karışımı içinde bu etkiden sorumlu olan morfin %7-20 oranında bulunur. Afyon aslında bağırsakları hareketsiz hale getirmez, kasılmalarını (segmentasyon kasılmaları) sıklaştırarak spastik kabızlık yaratır (Ewe, 1983). Afyon ve ondan elde edilen morfin gerçek anlamda bitkisel ilaç değildir (bunlar bitki kaynaklı konvansiyonel ilaçlardır; Bkz. Böl.1.2) ve bu yazının kapsamı dışındadır.

Güvercin kökü bitkisi tropik Doğu Afrika'ya özgü odunsu bir tırmanıcı bitki olan *Jatrorrhiza palmata*'dan elde edilmektedir. Yuvarlak, etli kök parçaları toplanır, yıkanır, doğranır ve kurutulur, acı bileşiklerin yanı sıra %1-2 berberin tipi alkaloitleri içeren ham drog elde edilir. Terapötik uygulamalar açısından bakıldığında eski elde edilmiş farmakolojik sonuçlar ilginç olarak bu bitkinin dinlenme tonusunu arttırma becerisi açısından morfine benzediğine işaret etmektedir. Güvercin kökü bitkisinin kökünün yan etkilerinin de morfine benzemesi nedeniyle bu bitkiye antidiyareik olarak artık önem verilmemektedir.

Uzara kökü Güney Afrika'ya özgü, asırlardır diyare tedavisinde kullanıldığı bilinen *Xysmalobium undulatum*'dan elde edilmektedir. 2-3 yaşındaki bitkilerin toprak altı bölümleri hasat edilir. Uzara köklerinin sulu-alkollü ekstreleri Almanya'da akut diyarenin bitkisel tedavisinde 1911 yılından beri kullanılmaktadır. Ham drog en az %6 glikozit içermektedir ve bunlar arasında en önemlisi uzarin ve uzarigenin'dir (ikincisi kimyasal yapı açısından dijitoksigenin'e benzer). Uzara kökü ekstreleri temel olarak iç organ düz kaslarının motilitesini inhibe eder ve muhtemelen de bunu sempatik sinirlerin lokal uyarımı üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu etki, nitelik açısından papaverinin etki şekline benzemektedir. Yüksek dozlarda uzara glikozitleri kalp üzerinde digitalis benzeri etkilere sahiptir. Kuru ekstrelerinin köpeklerdeki ölümcül dozu, yaklaşık 100-200 mg/kg vücut ağırlığıdır (Schmitz ve ark., 1992). Komisyon E'nin 1990 tarihli monografında, uzara kökü preparatlarının spesifik olmayan akut diyare tedavisi için kullanıldığı bildirilmiştir ve kontrendikasyon olarak ise kardiyoaktif glikozitlerle birlikte yapılan tedavi belirtilir (Blumenthal ve ark., 1998). Bu monograf ayrıca, tek bir yetişkin dozunun 100-500 mg total glikozite eşdeğer olması gerektiğini de rapor etmiştir. Bir uzara üreticisi tarafından yayımlanan ve 552 hasta üzerinde gerçekleştirilen gözlemsel bir çalışmada toplam 200 mg ekstre ile 2-6 günlük tedaviden sonra ilgi çekici düzeyde iyi bir tolerans tespit edilmiştir ki bu dozun yaklaşık olarak 60 mg total glikozite eşdeğer olduğu hesaplanıştır. Sadece bir hastada (%0.18) tedavinin durdurulmasını gerektiren advers reaksiyon (kaşıntı) gözlenmiştir. Diyare semptomlarının toplam skoru ile ölçümlenen tedavi, hastaların %80'inde etkili olmuştur (Anonim, 1994).

Keçiboynuzu ise Akdenik bölgesine özgü ve her dem yeşil bir ağaç olan *Ceratonia siliqua*'dan elde edilmektedir. Keçiboynuzu tohumundan hazırlanan bir yemek özellikle infantlar, kreş çağındaki bebekler ve çocuklarda güvenli ve doğal bir antidiyareik olarak kullanılabilir. Keçiboynuzu tohumundan bu yemeği hazırlayabilmek için özel bir ekstraksiyon işlemi kullanılır. Keçiboynuzu tohumundan hazırlanan bu yemeğin içeriğinde galaktomannoglikanlar (yaklaşık %88) ve diğer polisakkaritler (%5), protein ve mineraller bulunmaktadır. Molekül ağırlığı 310.000 dalton olup yüksek derecede polimerizasyon anlamına gelir (polimerizasyon derecesi 19.000). Dallanmış doğrusal bir heteropolisakkarittir ve düşük konsantrasyonlarda bile yüksek su tutma kapasitesine sahiptir (kuru ağırlığının 50 ila 100 katı). Keçiboynuzu antidiyareik olarak kullanımının yanı sıra düşük kalorili diyetlerin bir bileşeni olarak da tüketilmektedir.

5.5.5 Önerilen Formülasyonlar

Antidiyareik çay

Rx	Siyah çay yaprağı	40.0
	Melisa yaprağı	20.0
	Rezene tohumu, ezilmiş	20.0
	Kırmızı kantaron	20.0

Karıştırın

Talimatlar: 1 bardak sıcak suya 2 tatlı kaşığı drog karışımı ekleyin (infüzyon), 10-20 dakika demleyin.

Kaynakça

Anonymus (1994) Anwendung von Uzarabei unspezifischen Durchfallerkrankungen. Wissen schaftlicher AbschluBbericht, STADA Arzneimittel AG.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A. (eds.) (2003) The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, Tex: American Botanical Council.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.).Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Böckeler, W. Thomas G (1989) In-vitro-Studien zur destabilisierenden Wirkung Lyophilisierter Saccharomyces cereviseae Hansen CBS 5926-Zellen auf Enterobakterien. UBt sich diese Eigen schaft biochemisch erklaren? In: Millier J, Ottenhann R, Seifert J (eds) Okosystem Darm. Springer Verlag, pp 142-253.

Czerucka D, Roux I, Rampa! P (1994) Sacccharomyces boulardii inhibits secretagogue-mediated adenosine 3',5'-cyclic monophosphate induction in intestinal cells. Gastroenterology 106: 65-72.

Ewe K (1983) Obstipation - Pathophysiologie, Klinik, Therapie. Int Welt 6: 286-292.

Gedek B, Hagenhoff G (1989) Orale Verabreichung von lebensfahigen Zellen des Hefestammes Saccharomyces cerevisiae Hansen CBS 5926 und deren Schicksal wahrend der Magen-Darm Passage. Therapiewoche 38 (special issue): 33-40.

Hochter W, Chase D, Hagenhoff G (1990) Saccharomyces boulardii bei akuter Erwachsenendiar rhoe. Munch Med Wschr 132: 188-192.

Hojgaard I, Arffmann S, Jorgenson M, Krag E (1981) Tea consumption: a cause of constipation. Br Med J 282: 864.

Jahn HU, Zeitz M (1991) Immunmodulatorische Wirkung von Saccharomyces boulardii beim Menschen. In: Seifert J, Ottenhann R, Zeitz M, Brockenmuhl J (eds). Okosystem Darm III. Springer Verlag, pp 159-164.

Kollaritsch HH, Toburen D, Scheiner 0, Wiedermann G (1988) Prophylaxe der Reisediarrhoe. Munch Med Wschr 130: 671-673-

Ludewig R (1995) Schwarzer und Gruner Tee als GenuB- und Heilmittel. Dtsch Apoth Z 135: 2203-2218.

Lund K, Rimpler H (1985) Tormentillwurzel. Dtsch Apoth Z 125: 1105-107. Reynolds JEF (ed) (1989) Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 29th Ed. The Pharmaceutical Press, London, p 1535·

Massot J, Desconclois M, Astoin J (1982) Protection par Saccharomyces boulardii de la diarrhee a Escherichia coli du souriceau. Ann Pharm Fr 40: 445-449.

Plein K, Hotz J (1993) Therapeutic effect of Saccharomyces boulardii on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special reference to chronic diarrhea - a pilot study. Z. Gastroenterol 31: 129-134.

Schmitz B, El Agamy R, Lindner K (1992) Uzarawurzel - seit So Jahren bewahrt bei akuten Druchfallerkrankungen. Pharmazeutische Zeitung 137: 1697-1713.

Scholz E, Bertram B (1995) Camelia sinensis (L.) 0. Kuntze - Der Teestrauch. Z Phytother 17: 235-250.

Schulte FJ, Spranger J (1988) Lehrbuch der Kinderheilkunde. Fischer, Stuttgart, p 320.

Sollmann T (1948) A Manual of Pharmacology.7th Ed. Saunders Company, Philadelphia London, p 110.

Surawicz C, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G (1989) Die Prophylaxe Antibiotika-assoziierter Diarrhoen mit Saccharomyces boulardii. Eine prospektive Studie. Gastroenterol 96: 981-988.

Tempe JD, Steidel AL, Blehaut H, Hasselmann M, Lutun P, Maurier F (1983) Prevention par Saccharomyces boulardii des diarrhees de l'alimentation enterale a debit continu. La Semaine des H6pitaux de Paris 59: 1409-1412.

Yajima T (1985) Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. J Physiol 368: 667-678.

5.6 Kabızlık

5.6.1 Semptomlar, Nedenler ve Genel Önlemler

Kabızlık genel olarak bağırsak hareketlerinin sıklık ve zorluğuna ilişkin bulgu ve şikâyetlerle karakterizedir. Kabızlıkta, bağırsak hareketlerinin sıklığı 2-3 günde bir kereden azdır. Ancak kabızlık dışkılamada zorluk, ağrılı dışkılama ve tuvalet ihtiyacının tam olarak giderilememesi hissi gibi sübjektif özellikleri nedeniyle patolojik önem taşır (Tablo 5.6). Kabızlığa sıklıkla abdominal kramp, doluluk hissi ya da otonomik disfonksiyon gibi diğer rahatsızlık türleri eşlik eder. Diyare krizleri ile dönüşümlü kabızlık ise irritabl kolonun (IBS) bir özelliğidir (Böl.5.4).

Akut başlangıçlı kabızlığın diyette yapılan değişimler, seyahat ya da yatağa mahkum bırakan ateşli bir hastalık gibi önemsiz bir nedeni olabilir. Antiasitler ve antikolinerjikler dâhil olmak üzere pek çok ilaç da kabızlığa neden olabilmektedir. Bağırsak alışkanlıklarında belirgin bir nedeni olmayan yeni bir düzensizlik, örneğin kolon kanseri gibi malign hastalık riski, her zaman araştırılmalıdır. Ancak vakaların genelinde kronik kabızlığın nedeni, fonksiyonel bir özellik taşımaktadır. Aşağıdaki faktörler kabızlığın patogenezinde önemlidir:

- Sedanter yaşam tarzı (egzersiz yapılmaması) ve kötü yeme alışkanlıkları (düşük lifli beslenme, acele veya düzensiz öğünler);
- Duygusal stres ya da abartılı kişisel temizlik nedeniyle dışkı yapma ihtiyacını ihmal etme gibi psikolojik faktörler;
- Sahte kabızlığa neden olan kişinin kendisinin zehirlendiği endişesi ya da hastalık korkusu (Ewe, 1983).

Bu nedenle kronik kabızlığın tedavisi her zaman diyet danışmanlığı ve uygun olduğunda psikoterapötik danışmanlık ile başlamalıdır. Diyet danışmanlığı diyet lif ve sıvı tüketimini arttırmak (sabah saatlerinde 4-6 bardak su içmek) ve ayrıca kitle arttırıcı ajanlar ve lifler başarılı olmadığında da uyarıcı laksatiflerin (örneğin ravent kökü, casgara sagrada, sinameki yaprağı ya da meyvesi gibi antrokinon içeren bitkiler) kullanımına yönelik spesifik önerileri içermelidir. Fiziksel önlemler ise abdominal kasları kuvvetlendirmek için bir

egzersiz programını, belki abdominal duvar masajını ve daha fazla egzersiz yapılmasına ilişkin genel önerileri içermelidir. Fitoterapi ise kitle arttırıcı ajanların önerilmesi ve reçete edilmesi ile başlar. Uyarıcı laksatifler, özellikle de antrakinon içeren bitkiler ikincil olarak tercih edilir.

Tablo 5.6.
Kabızlık Sendromu (Ewe, 1988).

Bulgular ve Şikayetler	Açıklamalar
Sık olmayan dışkılama	**Haftada** üç seferden **az** dışkılama
Dışkılamada zorluk	Dışkılamada zorlanma
Katı kıvamlı dışkılama	**Az miktarda ve katı dışkı**
Eksik dışkılama	Düşük dışkı hacmi (<50 g)
Subjektif hisler	**Gecikmeli, zorlu ve tamamlanmamış dışkılama hissi**

Tablo 5.7.
Kabızlık tedavisinde kitle oluşturan laksatif olarak kullanılan bitkiler

Bitki	Günlük Doz[1]	Öneriler
Keten tohumu	**30-50 g**	**Dövülmüş tam tohum formunda kullanın.**
Buğday kepeği	20-40 g	Çocuklar ya da gluten kaynaklı enteropatili hastalara uygun değildir.
Psilyum	**5-10 g**	**Dış yapraklar tohumların 3 katı lif içeriğine sahiptir (dozu 3'te birine düşür).**
Agar	5-10 g	Kitle oluşturan laksatifler dışkı hacmini artırarak peristalizi uyarır.

[1] **Doz hacminin 10 katı sıvı hacmi ile alınmalıdır**

5.6.2 Kitle Oluşturan Laksatifler

Şişen ve kitle oluşturan bu ürünler (Tablo 5.7), yüksek lif içeren diyetlerin fizyolojik etkilerini uyaran zayıf etkili ve düşük riskli laksatiflerdir. Bazı hastalarda diyarenin semptomatik tedavisi için, bu grup bileşiğin su tutma kapasitesi önemli olarak değerlendirilir. Kitle oluşturan laksatifler aynı zamanda IBS ve kronik divertikülün uzun dönem yönetiminde de önemli bir fayda sağlarlar.

5.6.2.1 Etki Mekanizması

Kitle oluşturan bileşikler normalde bir gıda bileşeni olarak tüketilebilirler. Bu gıda bileşenleri, kolonda bulunan bakteriler tarafından tamamen (pektinler) ya da kısmen (kepek) parçalanabilen sindirilemez karbonhidratlardan oluşur. Bu maddeler mekanik, kitle oluşturucu etkileri sayesinde bağırsak aktivitesini uyarırlar ve fekal materyalin bağırsak yolundan geçişini hızlandırırlar.

Tüm kitle oluşturan maddeler bünyelerinde suyu tutarak şişebilirler. Şişme özelliğine sahip olan maddeler tam olarak müsilaj veya jel oluşturma kapasiteleri ile ayırt edilir. Aslında gıda işlemede kullanılan kıvam arttırıcılarla, eczacılık ve tıpta kullanılan musilajlar eşanlamlıdırlar (Hutz ve Rosch, 1988). Musilaj yapısındaki bileşikler genellikle gıdalarda yer almaz, ilaç formunda (örneğin, karnıyarık kabuğu) ya da ham drog formunda (örneğin, karaya zamkı) alınırlar. Kitle oluşturucu maddeler gibi bunlar da sindirilemeyen karbonhidratlardan oluşurlar, ancak bağırsak florasında yıkıma uğramamaları ya da yıkım düzeylerinin düşük olması noktasında farklılaşırlar.

Kitle oluşturucu maddelerin çalışma mekanizmasını anlamak için dışkı ağırlığı, bağırsaktan geçiş süresi ve dışkının kantitatif bileşimi arasındaki ilişkinin bilinmesi yararlı olacaktır. Bağırsaktan geçiş süresi, gıdanın mideye inmesi ile sindirilemeyen bileşenlerin dışkı olarak atımı arasında geçen süredir. Sindirilemeyen gıda bileşenleri geçiş süresine etki etmektedir.

Kitle oluşturucu maddelerin ince bağırsaktan geçiş süresi üzerindeki etkisi düşüktür, ancak kalın bağırsaktan geçişi etkilerler. Dışkı ağırlığı ne kadar yüksekse geçiş süresi de o kadar kısa olacaktır. Kesin miktarın yanı sıra sindirilemeyen materyalin kompozisyonu da önemlidir. Su tutulumu nedeniyle; dışkı kütlesindeki artışın, kitle arttırıcı maddelerin etkisi için pentosan içeriklerinden daha az önemli olduğu görülmektedir. Örneğin 20 g buğday kepeği dışkı ağırlığını %127 arttırırken yüksek su tutma kapasitesi olmasına karşın 5 g guar ise dışkı ağırlığını sadece %20 arttırabilmektedir (Cummings, 1978).

Bu nedenle, dışkı hacmindeki artışın neden olduğu bağırsak hareketliliğinin uyarılmasının, etkinliğin tek belirleyicisi olmadığı görülmektedir. Bir diğer kilit faktör de bağırsak florasının modifikasyonudur. Kolonda 400'den fazla bakteri türü bulunur ve bunların yapısını mevcut materyalin doğası belirler. Bakteriler, dışkıdaki toplam katı maddenin %50'den fazlasını oluşturur (Stephen ve Cummings, 1980). Kitle oluşturucu bileşikler bakteri florasının çoğalması için bir substrat görevi görür ve bu durum, bakteri kütlesinin ve dışkı ağırlığının artmasına neden olur. Bakteriler belirli substratlara spesifik olduklarından daha uygun bir bağırsak florası yaratmak için 4-6 haftalık bir latent döneme ihtiyaç duyarlar. Bu husus sağlıklı deneklerde gerçekleştirilen çalışmalarla da desteklenmiş, bu çalışmalarda bağırsak geçiş süresi ve dışkı ağırlığında anlamlı değişikliklerin gerçekleşmesi için diyet lif alımında 3 hafta boyunca artış olması gerektiği ortaya konmuştur (Cummings ve ark., 1978).

Kitle oluşturucu olarak bilinen selüloz, hemiselüloz, lignin ve pektinler insan sindirim enzimlerine dirençlidir, bu nedenle de ince bağırsaktan kolona herhangi bir değişime uğramadan geçerler. Kolondaki bakteriler burada bu maddeleri tamamen ya da kısmen parçalar, kısa zincirli yağ asitleri (özellikle asetik, propiyonik ve butirik asitler) ile birlikte metan, karbondioksit ve moleküler hidrojen açığa çıkar. Kısa zincirli yağ asitlerinin, kolon mukozasında normal mukozal fonksiyonun idamesinde koruyucu rolü bulunabilecekleri ön görülmektedir (açıklaması için Bkz. Kasper, 1985). Ancak kısa zincirli yağ asitlerinin temel önemi; tuz ve su emilimini arttırabilme (Ruppin ve ark., 1980) ve kalın bağırsak hareketliliğini destekleyen ozmotik uyaranları sağlama yeteneklerinde (Yajima, 1985) saklıdır. Kitle oluşturan bu maddeler dışkıyı daha yumuşaklaştırır ve bağırsaktan kolayca geçmesini sağlar. Ayrıca, şişme ajanlarının bağırsak duvarının distansiyonuna neden olarak intrinsik bağırsak aktivitesini uyardığı varsayılmıştır.

Bağırsakların alt kısmında bakteriyel bozulmadan kaynaklanan gazlar şişkinliğe neden olabilir ve kabızlık kitle oluşturan maddelerin ilk tüketiminin ardından ilk 2 hafta boyunca daha da kötüleşebilir. Bu semptomlar genellikle yeni bir bağırsak florası oluştuğunda ortadan kalkar. Tedaviye normal dozun yarısı ile başlamak yararlı olabilir. Bazı vakalarda ürünün değiştirilmesi gerekebilmektedir (Fingl, 1980).

Kitle oluşturucu maddelerin yeterli miktarda sıvı ile birlikte alınmaları bir gerekliliktir. Tüketilecek sıvının miktarı maddenin şişme kapasitesine bağlıdır ve genellikle maddenin kuru ağırlığının 5 ila 10 katı arasındadır. Gastrointestinal yolun tıkayıcı lezyonları, kitle oluşturucu laksatiflerin kullanımı için kontrendikedir. Bu tür lezyonlar olmasa da kitle oluşturucu laksatifler kullanılarak gerçekleştirilen tedavi nadir de olsa bağırsak tıkanıklığına neden olabilir, yeterli miktarda sıvı tüketimi bu noktada önemlidir. Kitle oluşturucu laksatiflerin uyku öncesinde ya da hasta yatarken kullanılmamaları gerekir. Antiperistaltik ilaçlar ile (örneğin; loperamid gibi) ile birlikte kullanılmamalıdırlar.

5.6.2.2 Keten Tohumu

Keten tohumu droğu, dünyada tarımsal üretimi en eski ürünlerden biri olan keten bitkisinin (*Linum usitatissimum*, Şek. 5.11) kurutulmuş olgun tohumlarıdır. Keten, yağ içeren tohumları ve lifi için üretilmektedir. Tek yıllık bu bitkinin tohumları kokusuzdur ve ağıza alındığında musilajımsı bir tat bırakır. Temel bileşikleri musilajlar (%7-12), yağ asitleri (yaklaşık %40), protein (yaklaşık %23), ham lif, mineraller ve siyanogenetik glikozitlerdir (yaklaşık %1).

Keten tohumunun karakteristik şişen bileşikleri, tohum zarının epidermisinde yer alan müsilajlardır. Tohum öğütülmeli veya tercihen ezilmelidir. Bu sayede sıvıyı emip şişebilir. Öğütme ya da ezme sayesinde bağırsaklardaki emilimde büyük oranda yağ asidi salmadan (100 g keten tohumunda yaklaşık 500 kcal) hızlıca şişebilir. Bütün haldeki tohumların raf ömrü daha uzundur, yüksek doymamış yağ asitleri nedeniyle keten tohumu küspesi atmosferdeki oksijenle temas ettiğinde hızlıca bozulacaktır.

Tohumlar kuru hacminin birkaç katına kadar şişer. Keten tohumu musilajı midenin asitli ortamında bile kolloidal yapısını korur, şişme ve kayganlaştırma özellikleri ince bağırsağın hafif alkali ortamında bile devam eder. Hacimli materyallerin de peristaltizmin uyarımına katkı sağladığı düşünülmektedir. Etkinin başlangıcından önce birkaç günlük bir latent süre gerekmektedir (Sewing, 1986).

Hidrojen Siyanür Riski

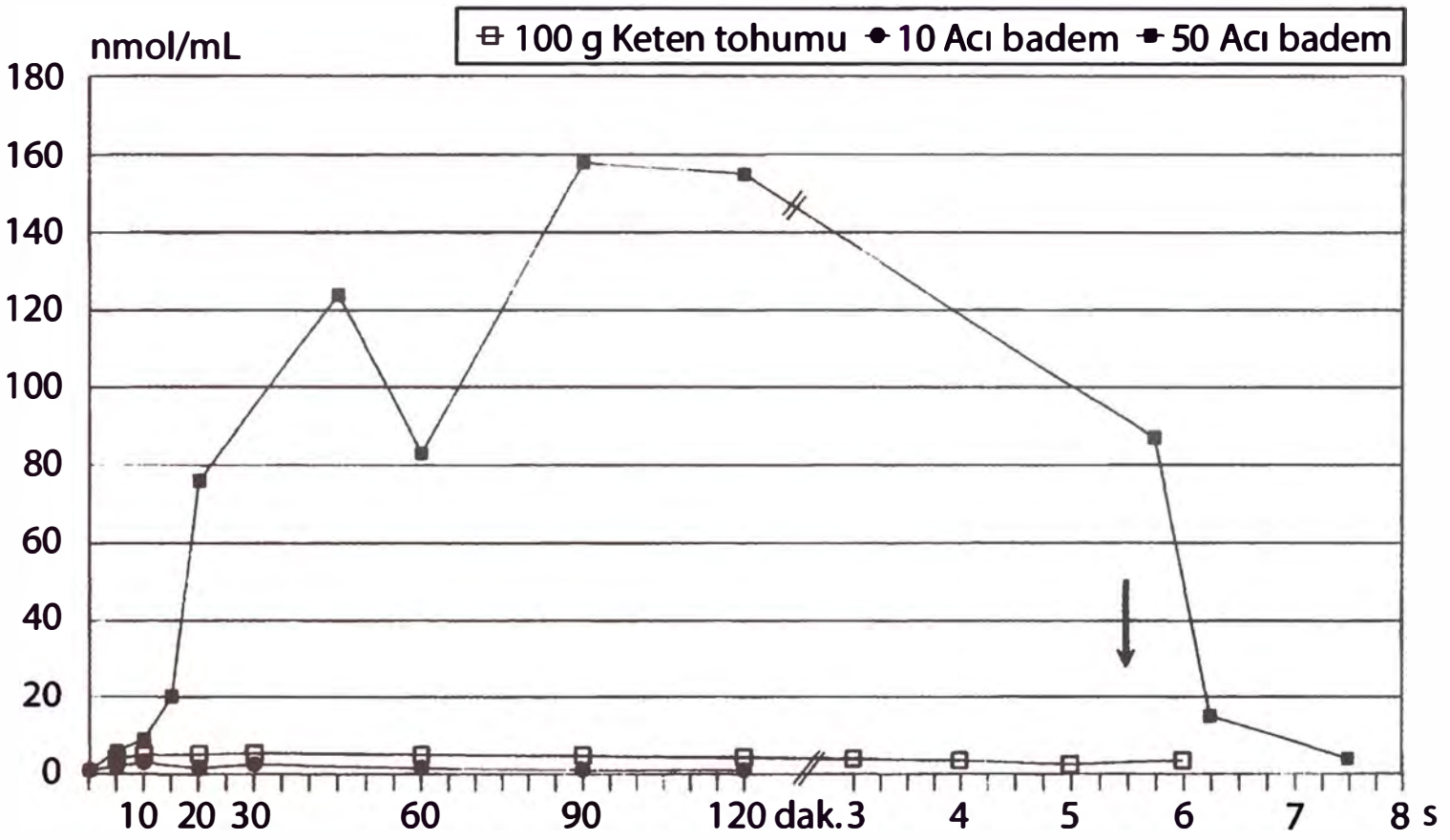
Keten tohumu (acı bademle birlikte) bir siyanogenetik glikozit olan linamarin içeriği nedeniyle uzun bir süre, diyet nedenli hidrojen siyanür (HCN) zehirlenmesi için potansiyel bir kaynak olarak görülmüştür. 100 g keten tohumu yaklaşık 30 mg HCN içerir (100 g acı badem yaklaşık 250 mg HCN içerir). HCN'nin insanlardaki ölümcül dozu yaklaşık 50-100 mg'dır. Ancak HCN, potasyum siyanür gibi siyanojenik tuzlar şeklinde uygulandığında gastrik mukozada dakikalar içinde emilirken 100 g keten tohumu tüketimi sonrasında HCN'nin kandaki düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, 10 acı bademin tüketimi sonrasında da düşük düzeyler tespit edilmiştir, ancak 50 acı bademin yenmesi sonrasında kandaki düzeyin bir denekte hayati risk barındıran bir seviyeye eriştiği belirlenmiştir (Schulz ve ark., 1983) (Şek. 5.12).



Şekil 5.11. ▶ Keten bitkisinin çiçekli uçları *(Linum usitatissimum).*

HCN'nin doğrusal olmayan emilim ve eliminasyon kinetiğinin bir nedeni de; HCN'nin glikozidik bağlarından ayrılarak serbest hale geçmesinin enzime bağlı olmasıdır. Keten tohumu örneğinde bu ayrılmayı linamaraz adlı enzim kataliz eder; asidik mide sıvısı bu enzimi kısmen etkisiz hale getirir, HCN'nin salınımını yavaşlatır. Emildikten sonra HCN, tüm somatik hücrelerin mitokondrilerinde bulunan ve HCN'yi zararsız bir bileşik olan tiyosiyanata hızlı bir şekilde dönüştüren Rodanaz enzimi tarafından dönüşüme uğratır. Rodanaz detoksifikasyon sisteminin kapasitesi sınırlıdır. Yüksek miktarda HCN'nin hızlıca tüketilmesi bu sistemin kolayca kapasitesini tüketebilir, hızlı ve ölümcül bir zehirlenmeye neden olabilir (Schulz, 1984).

Kontrollü bir çalışmada 20 sağlıklı denek 30 ya da 100 g ezilmiş keten tohumu tüketmiş, ardından 4 hafta boyunca günde 45 g kullanmaya devam etmiştir. Deneklerden hiçbirinde kandaki HCN düzeylerinde anlamlı bir yükseliş görülmemiştir. HCN metaboliti tiyosiyanatın serum düzeyleri, tedavi süresince yükselmiştir. Bu duruma sebep olarak tiyosiyanatın idrarla atılımındaki %75 artış gösterilmiştir. Bu düzeyler yüksek miktarda sigara içenlerde gözlenen değerlere oldukça yakındır. Bu orta düzey tiosiyanat birikimi, herhangi bir özel risk ya da kontrendikasyon yaratmaz (Schulz ve ark., 1983).



Şekil 5.12. ▲ Keten tohumu ve acı badem tüketen bir gönüllüdeki siyanür düzeyi. 5.5 saat sonra (↓), 1 g sodyum tiosülfat antidot olarak intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır (Schulz ve ark.,1983).

5.6.2.3 Buğday Kepeği

Buğday kepeği, *Triticum aestivum* tanelerinden buğday unu üretimi sırasında elde edilen yan üründür. Temel olarak perikarp, tohum kabuğu ve alörondan oluşur. Nişasta içeren endosperm ile kepek katmanları arasında doğal bir sınır bulunmadığı için kepeğin kompozisyonu öğütme sürecine bağlı olarak değişkenlik sergileyebilir. Diyet kepeğin uzun süre kullanımı için belirli kriterleri karşılaması gerekir. İlk olarak diyet kepeği gıda düzenlemeleri hükümlerini karşılamalıdır, özellikle de pestisit içeriği açısından. Actinomyces suşları ve diğer bakterilerle kontamine olmamalıdır. Ayrıca kepek partikül boyutu belirlenmeli ve standardize edilmelidir, su içeriği işlenmemiş kepeğe kıyasla ciddi derecede daha düşük olmalıdır. Son olarak, kepek ürünleri ancak işlenmemiş kepekte bulunan tripsin inhibitörlerinin etkisiz hale getirilmesi durumunda kullanılmalıdır.

Buğday kepeğinin bileşimi Tablo 5.8'de verilmiştir. Protein fraksiyonu gluten içermekte olup, bu nedenle buğday kepeği gluten nedenli enteropati hastalarında kullanılmamalıdır. Bu gluten içeriği ayrıca 2 yaşından küçük çocuklarda kepeğin kontrendike olmasının da nedenidir. Bazı kepek bileşenleri sindirilebilir, ancak kalori değeri (150-175 kcal) düşüktür. Diğer bileşenler ise kalın bağırsağa herhangi bir değişime uğramadan gelir, burada özellikle pentozanlar ve diğer hemiselülozlar bakteriler tarafından parçalanır. Dışkı kütlesindeki artış üç faktöre bağlıdır; pentozanların şişme kapasitesi, sindirilemeyen materyallerin (lifler ve lignin) kitlesel özellikleri ve bağırsak bakterilerinin çoğalması. Ayrıca salınan kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak mukozasında kimyasal irritasyona neden olur.

Kepek aynı zamanda divertikülit hastalarında enflamasyonun önlenmesinde de yararlıdır. Geçmişte yapılan bir çalışmada 70 hastaya düşük lifli diyetlerine katkı olarak günde 12-14 g kepek eklenmiştir. 2-4 haftalık latent dönem sonrasında hastalardan 62 tanesi, şikâyetlerinden kurtulmuştur (Weinreich, 1980).

Tablo 5.8.
Buğday kepeğinin kimyasal bileşimi (Huth ve ark.,1980).

Bileşenler	%
Su	10
Protein	15
Yağ	5
Karbonhidratlar – Nişasta – Selüloz – Hemiselüloz	55
Lignin	12
Vitaminler ve mineraller	21

Beklenen terapötik etkiler, özellikle de bağırsaktan geçiş süresinin kısalması büyük oranda kepeğin partikül boyutuna dayanmaktadır. En etkili olanların partikül büyüklüğü, 1 mm çapından daha büyüktür (Smith ve ark.,1981).

Kepek (2 x 15 g/gün) 6 hafta boyunca sağlıklı kişilere tükettirildiğinde safra asitlerinin bağıl oranlarında anlamlı değişiklikler oluşmuş, deoksikolik asit seviyeleri düşerken kenodeoksikolik asit seviyeleri artmıştır (Kasper, 1980). Fakat bu gözlemin klinik önemi belirsizdir. Sıvı alımı yetersiz ise buğday kepeğinin kullanımı bağırsak tıkanıklığı riski taşır.

5.6.2.4 Psyllium Tohumu ve Kabuğu

Psyllium tohumu olarak birkaç *Plantago* türünün olgun tohumları bilinir. Bu tohumlar elips şeklinde ve yaklaşık 2-3 mm uzunluğa sahiptir; kokusuz olup, yumuşak tatları vardır ve çiğnendiklerinde müsilajımsı hale gelir. Hint varyetesinin musilajımsı kabuğu tohumun kalanından kolayca ayrılır ve bu kabuklar farklı bir ticari ürün haline gelirler (Psyllium kabuğu). Kabuğun epidermisinde önemli şişebilen bileşikler (müsilajlar, hemiselülozlar) bulunur ve bu da kabukların tohumun kendisinden 5 kat daha aktif olmasını sağlar.

Bütün haldeki tohumlar ya da kabuklar birkaç saat suda bekletilir ve daha sonra bol miktarda sıvı ile birlikte kullanılırlar. Müsilaj ise gastrointestinal geçiş sırasında nemliliği korur, yumuşak dışkının 6-12 saatlik bir sürede geçişini kolaylaştırır. Ayrıca laksatif etkinin, bağırsak duvarının peristalsisin refleks uyarımına neden olan tamamen mekanik bir irritasyon ile gerçekleştiği belirtilmiştir (USD,1967).

Nadiren alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında Psyllium tohumu tozu ile 18 hafta boyunca beslenen sıçanlar ve 4 hafta beslenen köpeklerde böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma olmaksızın proksimal renal tübüllerde kahverengimsi siyah pigment birikimi belirlenmiştir. Benzer olgular bütün haldeki Psyllium tohumunun uzun süreli kullanımında gözlenmemiştir (Leng-Peschlow ve Mengs, 1990).

5.6.2.5 Agar ve Karaya Zamkı

Agar (ya da agar agar), genellikle *Gelidium* ya da *Gracilaria* türleri gibi farklı kırmızı alglerden ekstre edilerek kurutulmuş, hidrofilik ve kolloidal bir maddedir. Bu ürünün ana bileşikleri iki polisakkarittir:

- Agaroz: Zincirlerinin yaklaşık %10'u sülfürik asitle ester teşkil etmiş olan uzun zincirli bir bileşiktir;
- Agaropektin: Agarozdan farkı, sülfürik asitle esterleşmenin daha yüksek düzeyde olmasıdır. Bu molekül ayrıca ketal bağında piruvik asit içerir.

Agar ticari olarak mat sarı renkli şeritler ya da parçalar halinde ya da sarımsı bir toz şeklinde satılmaktadır. Bu ürünler kokusuz ve tatsızdır. Agar sindirilemez ve gastrointestinal yoldan neredeyse hiç değişime uğramadan geçer. Bağırsak mikroorganizmaları agarın (bazen) az miktarda bozulmasına sebep olurlar. Bu durum bağırsağın düzenlenmesindeki nispeten düşük aktivitelerinin sebebi olarak açıklanabilmektedir. Aktivitelerini, su emebilme ve bağırsaklarda şişebilme özellikleri sebebiyle gösterirler.Karaya zamkı (karaya, Sterculia zamkı ya da Hint kitresi olarak da bilinir); *Sterculia urens*, *Cochlospermum gossypium* ve bu türlere yakın türlerin çizilen ağaç gövdelerinden akan bir maddedir. Ham drog; sarımsı kahverengi, sarımsı ya da kırmızımsı parçalar içerir, toz hale getirildiklerinde belirgin bir asetik asit kokusu yayılır. Karaya zamkı da polisakkaritlerden oluşur ve makromoleküler yapısı pektinlerinkine çok benzer. Ürün büyük bir şişme kapasitesine sahiptir ve %10'luk çözelti homojen, yapışkan jelatinimsi bir kütle oluşturmak için şişecektir.

5.6.3 Ozmotik Ajanlar

Ozmotik laksatiflerin prototipleri; sodyum sülfat ve magnezyum sülfat gibi suda çözünürlüğü yüksek ama zayıf emilimi olan bazı tuzlardır. Bu tuzlar suyu yalnızca ozmotik etkileri sayesinde bağırsakta tutar ve bu sayede dışkıdaki su içeriğini arttırırlar. Hipotonik çözelti içinde uygulanırlarsa, uygulanan çözelti izotonik hale gelinceye kadar su bağırsaklardan hızla emilir. Eğer hipertonik bir çözelti uygulanırsa, vücuttan su çekilir ve bağırsakta tutulur. Aynı mekanizma, bitki kaynaklı emilemeyen şekerlerin (mannoz) ve şeker alkollerinin (mannitol ve sorbitol) etkisinin temelini oluşturur. Ancak bu bileşiklerde ikinci bir mekanizma daha bulunur: Emilmeyen şekerler değişime uğramadan kalın bağırsağa gelir ve burada kısa zincirli yağ asitlerine dönüşür. Bu süreçte asetik, laktik ve bütirik asit salınır ve bunlar da peristalsisi uyarır ve ozmotik su tutulumunu destekler. Normal bağırsak florasının çoğalması dışkı kütlesini arttırarak bağırsak düzenlenmesine de katkı sağlamaktadır.

Bu laksatif grubun prototipi ise bitkisel bir materyal olmayan laktozun kısmen sentetik dönüşüm ürünü olan laktüloz'dur.

Mannitol ise bitkisel kökenlidir ve bitkiler aleminde yaygın olarak bulunur. Deniz yosunu önemli miktarda mannitol (%20'e kadar) içerirken, çiçekli dişbudak ağacına yapılan (*Fraxinus ornus*) kesilerden çıkan sıvının kurutulması ile elde edilen manna ise %13 kadar mannitol içerir. Tıbbi mannitol, invertaz enzimi ile hidroliz edilerek elde edilen kısmen sentetik bir sıvıdır.

Sorbitol, bitkiler aleminde yaygın olarak görülen bir şeker alkolüdür. Elma, armut, erik, kayısı, kiraz ve özellikle de kuş üvezinde (*Sorbus aucuparia*) nispeten yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Glikozun indirgenmesi ile elde edilen kısmen sentetik ticari bir ürünü vardır. Sorbitol oral olarak 20-30 g dozda alındığında hafif laksatif etki gösterir.

5.6.4 Antrakinon İçeren Bitkiler

Kitle oluşturucu laksatifler temel olarak bağırsak lümeni içindeki fiziksel etkiler üzerinden etki gösterirken; uyarıcı laksatifler ve özellikle de antrakinon içerenler bağırsak mukozası üzerinde doğrudan etki gösterirler. Uyarıcı laksatifler ishal ve sık sancı ile birlikte fizyolojik olmayan bağırsak hareketini uyarırlar (Gysling, 1976).

Bu etkide rol alan bazı mekanizmalar şunlardır:

- Mukoza ve submukozada yer alan reseptörlerin uyarımından kaynaklı refleksler, itici kolon motilitesinde artış, geçiş süresinde kısalmaya ve su ve elektrolit emiliminde net azalmaya neden olurlar.
- Enterositlerdeki siklik AMP'de (cAMP) artış. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonu değiştiğinde klor da bağırsak lümenine girer; sodyum ve su da ozmotik kuralları izler ve elektronötralite idame ettirilir (= salgı uyarıcı etki).
- Kalın bağırsaktaki endotelyal hücreler arasında bulunan mekanik bir engel oluşturan bağlantı komplekslerinin (terminal bar) sızması. Zaten emilmiş olan sodyum ve su; yetersiz olan bağlantı kompleksleri üzerinden yeniden lümene girebilir.
- Sodyum pompasının (sodyum-potasyum-ATPaz) bağırsak epitelinde lümenden uzağa doğru tıkanması. Bu, sodyum ve su emilimini engeller.

Laksatif etkisi sebebiyle kullanılan antrakinon içeren bitkilerden hazırlanan ticari ürünler antrakinon içerikleri üzerinden standardize edilirler. Bu bitkisel ilaçların dozları kuru bitki ya da ham ekstre miktarına göre değil aktif bileşikleri olan antrakinonlar üzerinden hesaplanmalıdır. Karşılık gelen doz eşdeğerleri Tablo 5.9'da verilmiştir..

Antrakinon içeren bitkilerin farmakokinetiklerine ilişkin bilgiler tam değildir, sadece sennozit bileşiklerine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Glikozit halindeki antrakinonlar farmakolojik olarak aktif değillerdir ve değişime uğramadan kolona gelirler. Metabolik olarak bağırsak bakterileri tarafından parçalanırlar ve gerçek aktif bileşik olarak kabul edilen serbest antronları içeren ürünler elde edilir.

Tablo 5.9.
Antrakinon içeren drogların dozları toplam antrakinon içeriklerine göre belirlenir, günlük dozun 20-30 mg antrakinon düzeyini aşmaması gerekir.

Bitki	Toplam antrakinon (%)	Günlük doz (g)
Ravent	**2-3**	**1**
Sinameki yaprağı	2-3	1
Barut ağacı meyvesi	**3-4**	**1**
Sinameki kabuğu	3-6	0.5-1
Barut ağacı kabuğu	**6-9**	0.5
Kaskara	>8	0.5
Aloe	**20-40**	**0.1**

Bu metabolitlerin çoğu dışkı yoluyla atılır; miktar olarak tespit edilemeyen bir kısmı emilir ve idrarda glukuronit veya sülfat konjugatı olarak görülürler, idrar alkali ise rengini koyu sarı veya hatta kırmızıya boyar. Emziren annelerde antrakinon metabolitleri süte karışabilir ve süte hafif kahverengimsi bir renk verir. Aktif bileşiklerin emziren bebeklerde ishale neden olacak şekilde anne sütünde yeterince miktarda olup olmadığı tartışılmaktadır (Curry, 1982). Tek doz sinameki ekstresinin ardından ve bu ekstreyi aldıktan birkaç gün sonra aloe emodin ve rein emilimini test etmek için 12 denek üzerinde bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Tek doz, sennozid B olarak hesaplanan 20 mg hidroksianrasen türevine karşılık gelmektedir. Vücuda alındıktan 4 gün sonra reinin maksimum plazma düzeyinin 60 ile 90 ng/mL arasında değiştiği tespit edilmiştir. Çalışmada herhangi bir zamanda alınan kan örneklerinde, 12 denekten herhangi birinin plazma örneklerinde potansiyel bir mutajenik (Mengs, 1996) olan aloe-emodin görülmemiştir (Schulz ve ark., 1998).

Arada sırada kullanıldığında ortaya çıkabilecek temel advers etki sancılı abdominal ağrı ya da sancıdır. Bireylerin bu şikâyete yatkınlık düzeyleri ciddi farklılık göstermektedir. Antrakinonlar, özellikle Aloe, pelvis boyunca karın kan damarlarının refleks olarak büyümesine ve uterusa ve buna tutunmuş olan eklere kan akışının önemli ölçüde artmasına neden olabilir. Bu, adet kanamasının yoğunluğunu ve gebelikte de düşük riskini arttırabilir. 4 ila 13 ay arasında uzun dönem antrakinon içerikli bitkisel ilaç veya ürün kullanıcılarının %5'inde Melanozis koli gelişir, ancak bu durum klinik açıdan önemli değildir ve laksatif kullanımı kesildiğinde 6 ila 12 ay içinde düzelmektedir (Weber, 1988).

Uzun dönem hatalı kullanımdan kaynaklanan gerçek advers etkilerin neredeyse tamamı ağır elektrolit ve su kaybı ve olası hiperaldosteronizm olarak bildirilmiştir (Ewe, 1988). Kronik hipokalemi de kabızlığı kötüleştirir ve renal tübüllerde hasara neden olabilir. Antrakinon içeren laksatifler kesintili olarak ve düşük dozlarda alındığında bu toksik yan etkiler görülmeyecektir. Son dönemdeki çalışmalarda kronik laksatif istismarının/amacı dışında kullanımının, intramüral gangliyonlarda ve submukozal pleksusda bulunan sinir ağındaki sinirlerde geri dönüşümsüz hasara neden olduğu fikrine ilişkin şüpheler ortaya çıkmıştır (Dufour ve Gendre, 1988).

Antrakinon preparatları kısmi ya da tam bağırsak tıkanıklığında, gebelikte ve emzirme sırasında kontrendikedir. Oluşan elektrolit dengesizliği (hipokalemi) kardiyaktif glikozitler ve diğer ilaçların etkileşimine neden olabilir.Kronik laksatif kullanımı çok istenen bir durum değildir, ancak bir hekimin gözetim ve rehberliği altında uzun süre laksatif kullanımı (örneğin potasyum replasmanı) kabızlığın bazı tipleri için uygulanabilir (Ewe,1988). Bunun aynısı yaşlı bireylerdeki bağırsak tembelliği için de geçerlidir. Laksatiflerin önemini, diğer semptom giderici ilaçlardan daha fazla görmezden gelmenin bir nedeni yoktur (Müller-Lissner, 1987). Son dönemdeki klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, antrakinon içerikli laksatiflerden kaynaklanan Melanozis koli'nin premalign bir durum olduğu veya kronik kullanımlarının kolorektal tümörlere zemin hazırladığı şeklindeki korkuları ortadan kaldırmıştır (Nusko ve ark., 1996; Loew ve ark., 1996; Brunswick ve ark., 1997). Sinameki ekstreleri, sennozit A, B, C ve D, rein ve aloe-emodin'in mutajenik riskine dair çalışmalar üzerinde gerçekleştirilen bir incelemede, memeli hücrelerinde karsinojenik ya da mutajenik etkilerine dair herhangi bir bulgu olmamakla birlikte Ames testinde bazı pozitif bulgular elde edilmiştir. Araştırmacılar, sinamekinin laksatif kullanımının hastalarda mutajenite ya da karsinojenite riskini özel olarak arttırıcı bir risk taşımadığı sonucuna varmışlardır (Brusick ve Mengs, 1997).

5.6.4.1 Ravent Kökü

Ravent kökü, şifalı bir bitki olan Ravent'in (*Rheum* spp.) toprak altındaki bölümlerinin kurutulması ile elde edilir. Bu bitki (Şek. 5.13) Batı Çin'in dağlık bölgelerine özgüdür ve Avrupa'da kültürü yapılmaktadır. Kurutulmuş bitkinin zayıf bir aromatik kokusu ve acı, hafif buruk bir tadı vardır. Kökü çiğnendiğinde dişler arasında kalsiyum oksalat kristalleri nedeniyle kumsu bir his yaratır ve tükürüğü sarıya çevirir. Ham drogta yaklaşık %2.5 antrakinon (rein üzerinden hesaplanır) bulunur ve bunun büyük bir kısmı antrakinon glikozitleri (%60-80), kalanı da antron glikozitleri (%10-25) ve serbest antrakinonlardır (%1 civarı). Ravent ayrıca %5 civarında kateşik tanen ve gallik tanen ile birlikte flavonoit, pektin ve mineral içerir.

Katartik etkisi olan antrakinonların yanı sıra ravent bitkisi aynı zamanda tanen ve pektin de içerir ve bunlar antidiyareik etkiler yaratırlar. Kullanım sırasında her iki etki de görülür. Genel etki doza bağlıdır, çünkü emodinler ve tanenlerin farklı doz-yanıt özellikleri bulunmaktadır. Ravent daha düşük dozlarda (0.1-0.3 g) alındığında gastrit ve dispepside astrenjan etki ve hafif diyarede de antidiyareik etki gösterir.



Şekil 5.13. ▶ Tıbbi Ravent'in *(Rheum sp.)* çiçekleri

Daha yüksek dozlar (1.0-4.0 g) hafif bir laksatif etki yaratır. Emodin ve tanen içerikleri değişken olduğu için laksatif etki biraz belirsizdir. Alman Farmakopesi %70 alkolle hazırlanan Ravent kökü ekstresinin kullanımını kabul eder. Bu ekstreye gerektiğinde laktoz ilave edilerek %4-6 antrakinon içeriği sağlanacak hale getirilir. Ravent ekstresi, kendine has kokusu ve ravent kökünün acı tadına sahip olan kahverengi, higroskopik, bir tozdur.

5.6.4.2 Barut ağacı Kabuğu

Bu drog, barut ağacının (*Rhamnus frangula*) dal ve gövde kabuklarının kurutulması ile elde edilir. Yaprak döken çalı ya da küçük ağaç (Rhamnaceae familyası) Avrupa ve Batı Asya'da yaygın olarak yetişmektedir. Barut ağacının Almanca karşılığı olan "*Faulbaum*" adı, çürük ağaç anlamına gelir ve kırılgan odununun kötü kokusundan dolayı bu isim verilmiştir (frangere ="kırılmak").

Barut ağacı kabuğu %6-9 oranında antrakinon glikozitleri içerir, bunlardan en önemlileri ise glukofrangulin A ve B'dir. Bu kabuk diğer antrakinon içeren bitkilerden, aktif bileşiğinin daha düşük etkili anti-absorptif ve diüretik özellikleri olan antrakinonları içermesi noktasında farklıdır. Kesilen ve kurutulan bitki sıklıkla ticari ürünlerde, özelikle de çaylarda kullanılmaktadır. Ayrıca, toz haline getirilmiş ekstreleri de hızlı bir şekilde çay hazırlamak için kullanılırken katı ya da toz halindeki ekstreler genellikle kapsül ya da tablet formunda satılan kombinasyon ürünlerde bulunur.

Taze kurutulan bitkideki antronlar çok etkilidir ve kabuğun kullanılmadan önce en az 1 yıl saklanması, havayla temasının sağlanması veya yapay bir şekilde yaşlandırılması gerekir. İşlenmemiş taze kabuğun kullanımı, aşırı kusma ve spazma neden olabilmektedir.

Barut ağacı kabuğu ile akraba olan kaskara kabuğu Kuzey Amerika'da Kuzeybatı Pasifiğe has olan ve barut ağacına benzeyen bir ağaç olan *Rhamnus purshianus*'tan elde edilir. Kaskara en az %8 total antrakinon içermektedir ve bunun en az üçte ikisi kaskarozit'tir. Sıvı ekstre ve ekstre formundaki preparatlar farmasötik ürünlerin içeriğinde yer alır. Kötü kokusu nedeniyle bu kabuğun çayda kullanımı uygun değildir. Kaskara kabuğu, ABD'de reçetesiz satılan (OTC) uyarıcı laksatif ilaçlarda önceden yaygın bir şekilde kullanılırken, ancak ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından üreticilerin bitkinin güvenilirliğini teyit etmek için modern klinik ve güvenlik verilerini yeterince kullanmaması nedeniyle yakın dönemde piyasadan çekilmiştir (USFDA, 2002). Aslında FDA kaskara kabuğunu güvenilmez bulmamıştır, ilgili düzenlemeler nedeniyle ilacın güvenilirliğini teyit eden doğrulayıcı verilerin eksikliği piyasadan çekilmesi sonucunu doğurmuştur (Bayne, 2002). Aynı süreç laksatif olarak kullanılan Aloe için de geçerlidir (Bkz. 5.6.4.4).

5.6.4.3 Sinameki Meyve ve Yaprağı

Sinameki meyve ve yaprağı iki farklı sinameki türünden elde edilir: *Cassia senna* ve *Cassia angustifolia.* Bunlardan ilki 60 m yüksekliğe ulaşabilen Fabaceae familyasından küçük bir çalıdır. Mısır ve Sudan'da Nil Nehri kıyılarında yetişir. *Cassia senna* meyve kabukları (*Alexandrian senna* meyvesi) acı-tatlı, musilajımsı bir tada sahiptir. %3.5-5.5 civarında antrakinon (ana bileşikleri; sennozit A ve B) içerir.

Cassia angustifolia ise Kızıldeniz'e özgü olan ve 2 m'ye kadar büyüyen bir çalıdır. Meyve kabukları (*Tinnevelly senna* meyvesi) Hindistan ve Endonezya'da üretilmektedir. *C. angustifolia*'nın antrakinon profili *C. senna* ile aynıdır, ancak total antrakinon içeriği (%2-3) daha düşüktür, bu nedenle daha yüksek dozda verilmelidir. Sinameki yaprakları her iki *Cassia* türünden de elde edilebilir. Bazı modern taksonomistler bu iki türü tek bir takson (*Senna alexandrina)* altında toplamaktadır. Ancak, elinizdeki metinde klasik isimlendirme kullanılmıştır. Ham drog bütün yapraklardan ziyade şeritler haline getirilmiş yapraklardan oluşur ve karakteristik aktif bileşikleri sennozit A ve B'dir. Total antrakinon miktarının sennozit A ve B üzerinden hesaplanmış olarak en az %2 olması istenir. Sinameki yaprakları en yaygın çay şeklinde kullanılmakta, ancak ekstreleri da laksatif ürünlerin pek çoğunda sıklıkla bulunmaktadır.

5.6.4.4 Aloe

Aloe cinsinin yaklaşık 300'ün üzerinde türü vardır, bunların tamamı (özellikle Doğu ve Güneydoğu Afrika olmak üzere) tropik ülkelere özgüdür. *Aloe barbadensis* Mill. (eşanlamlısı: *Aloe vera* L.) tıbbi amaçlarla en yaygın olarak kullanılan türdür. Aloe yaprağının kurutulmuş sıvısından bazı ticari ürünler elde edilmektedir. Bu aslında sıradan bir bitki değil, Güney Afrika kökenli olması nedeniyle Avrupa'da Kap aloesi olarak da bilinen bir bitkisel preparattır.

Kap aloe yaprakların kesilmesi ve yaprağın tabanındaki sıvının akıtılabilmesi için kesilen yüz aşağı yönde tutulur. Toplanan sıvı ateşte ısıtılarak kıvamı arttırılır ya da yarı katı lateks metal bir kapta sertleşmesi için bekletilir. Bu da Lucida markası altında satılan ticari bir ürün olan homojen, şeffaf, camsı kitleyi ortaya çıkarır. Buna alternatif olarak sıvı yavaşça buharlaştırılabilir (örn., güneşte bekleterek), aloin'in (antrakinon karışımı) kristallenmesi sağlanabilir. Bu ürünün düz, donuk bir görünümü bulunur ve Hepatica markası ile satılmaktadır. Toz haline getirilmiş aloe yeşilimsi kahverengidir, etkili bir kokusu ve acı, nahoş bir tadı vardır. Karakteristik aktif bileşikleri antrakinon bileşikleri olan aloin A ve B, barbaloin ve emodin'dir, bunlar birlikte antrokinonlar preparatın yaklaşık %20-40'ını oluşturur. Bu ürün tıbbi olarak kabızlığı gidermek için kullanılmaktadır. Tedavi doz ve riskleri Böl. 5.6.4'te ele alınmaktadır.

Yukarıda açıklanan lateks preparatı, aloe jelden farklıdır. Bu jel, örneğin yapraklar sıkılarak elde edilir. Jelin ana bileşikleri glukomannan ve akemannan gibi polisakkaritlerdir ama neredeyse hiç antrokinon içermemektedir. Anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu düşünülür ve esas olarak yara iyileşme problemleri veya sedef hastalığı için topikal bir tedavi olarak kullanılır (Bkz. Böl. 8.2.4).

Aloe, Avrupa'da en yaygın olarak kullanılan en güçlü bitkisel antrakinon yapısındaki laksatiftir. Güçlü katartik etkisi nedeniyle ABD'de yaygın şekilde kullanılmamaktadır ve onaylı OTC uyarıcı ilaç olarak konumu, son dönemde kaskara ile aynı nedenlerden ötürü FDA tarafından kaldırılmıştır (Bkz. Böl. 5.6.4.2). Aloe'nin uzun dönem toksisitesi ve farmakokinetik özelliklerine ilişkin araştırmalar henüz tamamlanmamıştır. Hatta daha lipofilik olan aloinler'in hangi kısmının istenmeyen bir emilime uğradığı bilinmemektedir. Mevcut bilgilere dayanarak doğru bir risk değerlendirmesi yapılamamaktadır.

5.6.5 Hint Yağı

Hint yağı, Euphorbiaceae familyasından *Ricinus communis* (Şek. 5.14) bitkisinin tohumlarından ısı uygulanmadan mekanik olarak ezilerek elde edilen bir yağdır. Soğuk presleme ile yüksek oranda toksik bir protein olan risin'in yağa karışması engellenir. Hint yağı oldukça zayıf ama karakteristik bir kokuya sahiptir; başlarda tadı hafiftir ama sonrasında kekremsi bir tada dönüşür.

Karışık asit trigliseritlerden oluşan pek çok sabit yağın aksine, Hint yağının %80 kadarı sabunlaşma yoluyla gliserol ve risinoleik aside dönüşen tririsinolein'den oluşur. Risinoleik asit ya da ondan oluşan sodyum tuzu gerçek bir laksatif etkiye sahiptir. Diğer trigliseritler gibi Hint yağı da lipaz enziminin ve safra asitlerinin saldırısına uğradığından laksatif etkisi, hem ince hem de kalın bağırsağı etkiler. Risinoleik asitin yüksek polaritesi onu diğer yağ asitlerinden ayırır ve asidin büyük bir kısmının kolona girmesini sağlar.



Şekil 5.1 4. ◀ Hint yağı bitkisinin *(Ricinus communis)* çiçek salkımı.

Güçlü bir katartik olan Hint yağının önerilen dozu yetişkinler için 5-10 g'dır (1-2 tatlı kaşığı). Etkisini göstermesi yaklaşık 8 saat sürer. Eğer daha hızlı bir katartik etki isteniyorsa doz maksimum 30 g'a (6 tatlı kaşığı) kadar arttırılabilir. Hint yağı en yüksek etkisini aç karna kullanıldığında gösterir. Jelatin kapsülü şeklindeki kullanım nahoş tadı da engeller, ancak çok sayıda kapsül kullanımını gerektirir.

Kontrendikasyonları ve riskleri diğer laksatiflere benzerdir. Hint yağı, safra akışı için güçlü bir uyarıcı olduğu için safra yolu tıkanıklıkları ve diğer safra hastalıklarında da kontrendikedir. Hint yağının laksatif kullanımı yağda çözünen ajanlarla zehirlenmede de kontrendikedir, çünkü bu yağ onların emilimini arttırabilmektedir.

5.6.6 Önerilen Formülasyon

Alman Standartları Tescili'ne (German Standard Registration) göre laksatif çay I

Rx	Sinameki yaprağı	60.0
	Rezene tohumu	10.0
	Papatya	10.0
	Nane yaprağı	20.0
	Karıştırarak çayı hazırlayın	
	Talimatlar: 1-2 tatlı kaşığından infüzyon hazırlayın, 10 dakika kadar demleyin. Her akşam 1 bardak için.	

R.F. Weiss'in tarifinden laksatif çay (1982)

Rx	Sinameki yaprağı	25.0
	Barut ağacı kabuğu	25.0
	Papatya	25.0
	Rezene tohumu, ezilmiş	25.0
	Karıştırarak çayı hazırlayın	
	Talimatlar: 1-2 tatlı kaşığı infüzyon hazırlayın. Her akşam 1 bardak için	

5.6.7 Tıbbi Bitkisel Ürünler

2013 tarihli Rote Liste'de çoğunlukla kitle oluşturan drogları içeren tek bitkili laksatif preparatlar kayıtlıdır. Antrakinon içeren bitkilerden hazırlanan ürünlerin dozları içerdiği hidroksiantrasen türevlerinin miktarına göre hesaplanır. 1993 tarihli Komisyon E önerisinde günlük hidroksiantrasen türevi dozunun 20-30 mg'ı aşmaması gerektiği ifade edilmiştir.

Kaynakça

Bayne HJ. FDA Issues Final Rule Banning Use of Aloe and Cascara Sagrada in OTC Drug Products. *HerbalGram.* 2002; 56: 56

Brunswick D, Mengs K (1997) Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products. Environmental and Molecular Mutagenesis 29: 1-9

Cummings JH, Southgate DAT, Branch W, Houston H, Jenkins DJA, James WPT (1978) Colonic response to dietary fiber from carrot, cabbage, apple, bran, and guar gum. Lancet I: 5.

Curry CE (1982) laxative products.In: Handbook of Nonprescription Drugs. Am Pharmac Assoc, Washington, pp 69-92.

Dufour P, Gendre **P** (1988) Long-term mucosa! alterations by sennosides and related compounds. Pharmacology 36 (Suppl 1): 194-202.

Ewe K (1988) Schwer therapiebare Formen der Pbstipation. Verhandl dtsch Ges Inn Med 94: 473-480.

Ewe K (1983) Obstipation - Pathophysiologie, Klinik, Therapie. Int Welt 6: 286-292.

Fingl E (1980) Laxativcs and cathartics. In: Goodman ΛF, Goodman L, Gilman A (eds) The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed. Macmillan,New York Toronto London, p 1004. Gysling E (1976) Behandlung haufiger Symptome. Leitfaden zur Pharmakotherapie. Huber, Basel Bern Stuttgart Vienna .

Huth K, Potter C, Cremer CD (1980) Fiill- und Quellstoffe als Zusatz industriell hergestellter Lebensmittel. In: Rottka H (ed) Pflanzenfasern-Ballaststoffe in der menschlichen Ernahrung. Thieme, Stuttgart New York, pp 39-53.

Hutz J, Rosch W (eds) (1987) Funktionelle StOrungen des Verdauungstrakts. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 200, 222.

Kasper H (1980) Der EinfluB von Gallastoffen auf die Ausnutzung von Nahrstoffen und Pharmaka. In: Rottka **H** (ed) Pflanzenfasern-Ballastoffe in der menschlichen Ernahrung. Thieme, Stutt gart New York, pp 93-112.

Kasper H (1985) Ernahrungsmedizin und Diatetik 5th Ed. Urban & Schwarzenberg. Munich Vienna.

Leng-Peschlow E, Mengs U (1990) No renal pigmentation by Plantago ovata seeds or husks. Med Sci Res 18: 37-38.

Loew D, Bergmann U, Dirschedl P, Schmidt M, Melching K, Hues B, Oberla K (1996) Retro- und prospektive Fall-Kontroll-Studien zur Anthranoidlaxanzien. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg) Phytopharmaka II, Forschung und klinische Anwendung .Steinkopff, Stuttgart: 175-184.

Mengs U (1996) Zur Sicherheit von Sennalaxanzien. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg) Phytopharmaka II, Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff, Stuttgart: 161-166. Miiller-Lissner S (1987) Chronische Obstipation. Dtsch Med Wschr 112: 1223-1229.

Nusko G, Schneider B, I, Wittekind CH, Hahn EG (1996) Prospektive klinische Studie zur Sicherheit von Anthranoidlaxanzien. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg) Phytopharmaka II, Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff, Stuttgart: 167-174.

Ruppin, H, Bar-Meir S, Soergel KH, Wood CM, Schmitt MG (1980) Absorption of short-chain fatty acids by the colon. Gastroenterol 78:1500-1507.

Schulz HU, Schurer M, Silber W (1998) Pharmakokinetische Untersuchungen eines Sennesfriichte-Extraktes. Zeitschrift fiir Phytotherapie 19: 190-194.

Schulz V, Loffler A, Gheeorghiu T (1983) Resorption von Blausaure aus Leinsamen. Leber Magen Darm 13: 10-14.

Schulz V (1984) Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate, and thio cyanate. Clinical Pharmacokinetics 9: 239-25i.

Sewing KFR (1986) Obstipation. In: Fiilgraff G, Palm D (eds) Pharmakotherapie, Klinische Phar makologie. 6th Ed. Fischer, Stuttgart, pp 162-168.

Smith AN, Drummond E, Eastwood MA (1981) The effect of coarse and fine wheat bran on colonic motility in patients with diverticular disease.Am J Clin Nutr 34: 2460-2464.

Stephen AM, Cummings JH (1980) The microbial contribution to human fecal mass. J Med Microbiol 13: 45-66.

USD (1967) The United States Dispensatory and Physicians' Pharmacology. In: Osol R, Pratt R, Altschule MD (eds) Lippincott, Philadelphia Toronto, p 917.

US Food and Drug Administration. 67 *Federal Register* 31125 (May 9, 2002).

Weber E (1988) Taschenbuch der unerwiinschten Arzneiwirkungen. Fischer, Stuttgart New York. Weinrich J (1980) Therapy of colon disease with a fiber-rich diet. In: Rottka H (ed) Pflanzenfasern-Ballaststoffe in der menschlichen Ernahrung. Thieme, Stuttgart New York, pp 154-157.

Yajima T (1985) Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. J Physiol 368: 667-678.

5.7 Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer ilaçlarının çoğunun tedavide kullanıma girmesinin sebebi, deney hayvanlarında koruyucu özellikleri olduğunun kanıtlanması ile ilgilidir. Test maddeleri (ilaç maddesi) belirlenen bir süre boyunca laboratuvar hayvanlarına uygulanır ve sonrasında bir hepatotoksik madde verilir. Bazı modellerde koruyucu ve toksik maddeler arka arkaya uygulanır. Öncelikle karaciğer hasarı oluşturulup sonrasında tedavi edici özelliklerinin test edilmesi için test maddesinin verildiği çalışmalar da mevcuttur, ancak vakaların çoğunda ilgili madde hepatotoksisitenin gidişatı üzerinde yararlı etki göstermemiştir. Tedavi edici etkiler görülse bile hepatotoksik maddelerin (karbon tetraklorür, galaktozamin, tiyoasetamit, falloidin) uygulanmasına dayanan deneysel tasarımlar insanlarda karaciğer hastalıklarının incelenmesi için geçerli modeller değildir. Burada esas problem, insanlar arasında son derece yaygın olan alkol nedenli karaciğer hasarının üst seviye maymunların belirli türleri haricinde deney hayvanlarında yeterince yansıtılamıyor olmasıdır (Bode, 1981). Bu nedenle de hayvan çalışmalarında görülen antihepatotoksik ve hepatoprotektif etkiler karaciğer hastalığı (alkolik karaciğer hastalığı, hepatit, yağ dejenerasyonu) olan kişilerde terapötik etkinliğin öngörülmesini kısıtlamaktadır. Çok daha kullanışlı bir gösterge de belirli maddelerin hepatik rejenerasyonu arttırmasıdır (tıpkı aşağıda açıklanan silimarin örneğinde olduğu gibi) (Böl.5.7·1.4).

Aşağıdaki terapötik hedefler, karaciğer problemlerinde kullanılacak olan ilaçların klinik testi için kriter olarak tanımlanmıştır (Bode, 1986): (Bode,1986):

- Hastanın sübjektif semptomlarında iyileşme,
- Hastalık süresinde kısalma ve
- Ölümcül sonuçların sayısının azalması

Hasta için çok önemli bir kriter ise şikâyetlerin ortadan kalkması ya da hafiflemesidir: Anoreksi, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve basınç, gaz ve kaşıntı. İlaç etkilerinin objektif şekilde değerlendirilmesinde bu kritik bir noktadır, şikâyetlerin iyileşmesi hastalık sürecinde objektif bir düzelmeyle ilişkili olmak zorunda değildir. Değerlendirmedeki problem, karaciğer hastalıklarının spontan gidişatında gerçekleşebilen aşırı dalgalanmalar nedeniyle daha da zorlaşabilmektedir.

Terapötik yanıtın objektif değerlendirilmesinde kullanılacak en iyi ölçütler (Bode, 1986): fonksiyonel dekompansasyon ve laboratuvar bulgularının klinik semptomlarının gerilemesidir. Karaciğer hastalıklarının seyrinin, tedaviden önemli ölçüde etkilenemeyeceği yaygın olarak tartışılmaktadır (Dölle ve Schwabe, 1988; Martini, 1988). Ancak silibinin karaciğer rejenerasyonunu destekleyen etkisine dair moleküler biyokimyasal çalışmalar

(Sonnenbichler ve ark.,1984, 1987, 1988) ve destekleyici klinik raporlar (inceleme için Bkz. Reuter, 1992), silimarin preparatlarının yeterli dozunun uygun genel önlemlerle kombine edildiğinde karaciğer hastalıklarının ilerlemesini inhibe edebileceğini göstermiştir.

5.7.1 Meryemana Dikeni Meyveleri, Silimarin

Bitkisel kaynaklı ürünlerle yapılan karaciğer tedavilerinin tüm biyokimyasal, farmakolojik ve klinik testlerinde Meryemana dikeni meyvelerinin (tohumlarının) ekstreleri kullanılmıştır. Bu ekstrenin aktif bileşiği, %70 oranında silibinin dâhil dört izomerin karışımı olan silimarin'den oluşur.

5.7.1.1 Tıbbi Bitki ve Ham Drog

Meryemana dikeni (*Silybum marianum*, Şek. 5.15), Asteraceae familyasından 2 m'ye kadar büyüyen iki yıllık bir bitkidir. Aslında Avrupa'nın güneyi ve Kuzey Afrika'ya özgüdür ve ılık, kuru bölgelerde yetişir. Meryemana dikeni Almanya'da koruma altındadır ve ağırlıklı olarak Kuzey Afrika ve Güney Amerika'da tıbbi amaçlarla kültürü yapılmaktadır. Orta Avrupa enlemlerinde Temmuz ile Ağustos arasında çiçek açar.

Ham drog, papusu ayrılmış olgun meyvelerden oluşur. Her bir meyve yaklaşık 6-7 mm uzunlukta ve 3 mm genişliktedir ve parlak kahverengimsi siyah ile grimsi kahverengi arası renkte kabuğa sahiptir. Taze öğütülmüş meyvelerin kakao benzeri bir kokusu ve yağsı bir tadı vardır.

5.7.1.2 Bileşikler ve Aktif İçerikler

Meryemana dikeni meyvesi, %15-30 sabit yağ ve %20-30 protein içerir. Gerçek aktif bileşik ise kurutulmuş bitkinin sadece %2-3 kadarını oluşturur. Aktif bileşiklerin karışımı (silimarin adı verilir) dört izomerden oluşur: silibinin (yaklaşık %50) ve daha düşük miktarlarda izosilibinin, silidianin ve silikristin (Pelter ve Hänsel 1968; Arnone ve ark., 1979; Wagner,1976). En yüksek silimarin konsantrasyonu tohum kabuğunun protein tabakasında bulunur.

5.7.1.3 Farmakokinetik

İnsanlarda silimarin'in yaklaşık %20-50'si oral kullanımın ardından emilir. Bu dozun yaklaşık %80'i (oral olarak ya da intravenöz şekilde uygulandığında) idrar ile atılır (Mennicke, 1975), yaklaşık %10'u enterohepatik dolaşıma girer. Tekrarlayan kullanımda silibinin dolaşımdaki düzeyleri sadece 1 gün sonra denge durumuna ulaşır (Lorenz ve ark., 1982). Emilim hızı preparatın galenik formuna bağlıdır ve farklı ticari ürünler arasında en az iki faktör kadar değişkenlik gösterebilmektedir (Schulz ve ark., 1995).

5.7.1.4 Farmakoloji ve Toksikoloji

Silimarin ve onun ana bileşiği olan silibinin üzerinde farmakolojik çalışmalar gerçekleştirilmiş, silimarin'in temel olarak antitoksik etkiler sergilediği ve karaciğer dokusunun re-

jenerasyonunu desteklediği belirlenmiştir. Antitoksik etkileri kısmen membran stabilize edici ve radikal antagonize edici etkilerine dayanır. Rejenerasyonu destekleyici etkileri, protein biyosentezinin uyarılmasına atfedilmektedir (inceleme için Bkz. Reuter, 1992).



Şekil 5.15. ▶ Meryemana dikeni *(Silybum marianum).*

Antitoksik etkiler: Silimarin premedikasyonunun sıçanlarda; karbon tetraklorür, galaktozamin, tiyoasetamit ve praseodimyum gibi farklı karaciğer toksinlerinin zararlı etkilerini inhibe ettiği belirlenmiştir (Hahn ve ark., 1968; Rauen ve Schriewer, 1971). Silimarin aynı zamanda karaciğeri ilaç toksisitesinden de korumaktadır (Martines ve ark., 1980; Leng-Perschlow ve ark., 1991). Özellikle de *Amanita phalloides* mantarının karaciğere farklı noktalardan atak yapan falloidin ve α-amanitin bileşenlerinin toksinlerine karşı koruyucu etkilerine ilişkin deneysel raporlar ilgi çekicidir. Silimarin, Amanita zehirlenmesine karşı bilinen tek antidottur (Böl. 5.7.1.6).

Silimarin'in falloidin, hepatotoksik kimyasallar ve alkole karşı gösterdiği antidotal etkinliğinin, hücre zarlarındaki proteinlere ve reseptörlere bağlanma, toksik maddelerin yer değiştirmesine ve hücreye girmelerini engellemeye bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Rejenerasyonu destekleyici etki: Silimarin'in tedavi edici özellikleri (özellikle silibinin bileşiğinin) karaciğer hücrelerinin rejenerasyonunu uyarma kabiliyetine dayandırılmıştır (Sonnenbichler ve Zetl, 1988).

Biyokimyasal açıdan bakıldığında bir dokunun rejeneratif kapasitesi, hücre metabolizmasının ve makromoleküler sentezin uyarımına dayanır. Silibin hücresel protein sentezinde genel bir artışa sebep olur (Sonnenbichler ve Zetl, 1986, 1987). Silibinin protein sentezini uyarma mekanizması ise hücre çekirdeğindeki RNA polimeraz alt birimine bağlanması ile ilgilidir. Silibinin polimerazı, transkripsiyon oranı artan daha fazla ribozomal RNA sentezlemesi için uyarır. Bu ribozom oluşumunda artışa ve ikincil bir etki olarak ta hücresel protein sentezinin artmasına neden olur (Sonnenbichler ve Zetl, 1988).

Silibinin içeren ilaçların değerlendirilmesinde silibinin profilaktik olarak uygulandığında sadece karaciğeri korumadığı, aynı zamanda zaten hasar görmüş olan hücrelerin rejenerasyonunu destekleyerek küratif etki de gösterdiği unutulmamalıdır. Dikkate değer bir diğer husus ise silibinin rejenerasyon destekleyici etkisini, antihepatotoksik membran etkileri için gerekenden 10 kat daha düşük bir konsantrasyonda gerçekleştirmesi ve rejeneratif etkinin yapıya daha az spesifikliğinin daha düşük düzeyde olmasıdır. Silibininin rejenerasyonu destekleyici etkisini, silimarin preparatlarına yanıt olarak karaciğer hücrelerinde klinik olarak değerlendirilen rejenerasyonda görülen hızlanma açıklayabilir (Fintelmann ve Albert, 1980).

Antifibrotik etki: Fibrotik dönüşüm hepatik sirozun patogenezinde kilit bir rol oynar. İki çalışma grubuyla sıçanlar üzerinde silimarin'in antifibrotik etkisini incelemek için testler gerçekleştirilmiş, bu testlerde %60 silibinin içeren standardize ekstre kullanılmıştır. Her iki çalışmada da tam safra kanalı tıkanıklığı yaratmak için sodyum amidotrizoat (Ethibloc®) enjekte edilerek deneysel siroz yaratılmıştır. Ortaya çıkan peridüktal enflamasyon portal damarlarda sekonder biliyer sirozla sonuçlanan bir progresif ve fibrotik genişlemeye neden olmuştur. Schuppan ve arkadaşları (1994) bu modeli kullanarak silimarin'i araştırmış ve antifibrotik etkinlik açısından D-penisilamin ve kolşisin ile karşılaştırmıştır. Silimarin uygulanan hayvanlarda, silimarin'in birinci ve altıncı haftalar arasında (profilaktik) ya da dördüncü ve altıncı haftalar arasında (terapötik) uygulanmasına bakılmaksızın, 6 hafta sonrasında hepatik kollajen içeriğinde %50 düşüş görülmüştür. Boigk ve arkadaşları (1997) da bu sonuçları, uygulama yapılan hayvanlar ve sham uygulamalı kontrol grubu ile Wistar sıçanlar üzerinde yapılan deneylerle teyit etmişlerdir. Antifibrotik etkinin doz bağımlılığı da test edilmiştir. 50 mg silibinin/kg/gün dozda, hepatik kollajen birikiminde yüksek düzeyde bir anlamlı azalmaya neden olmuştur. Ancak bu etki 25 mg/kg/gün silibinin dozunda gözlenmemiştir.

5.7.1.5 Kronik Karaciğer Hastalıklarında Terapötik Etkinlik

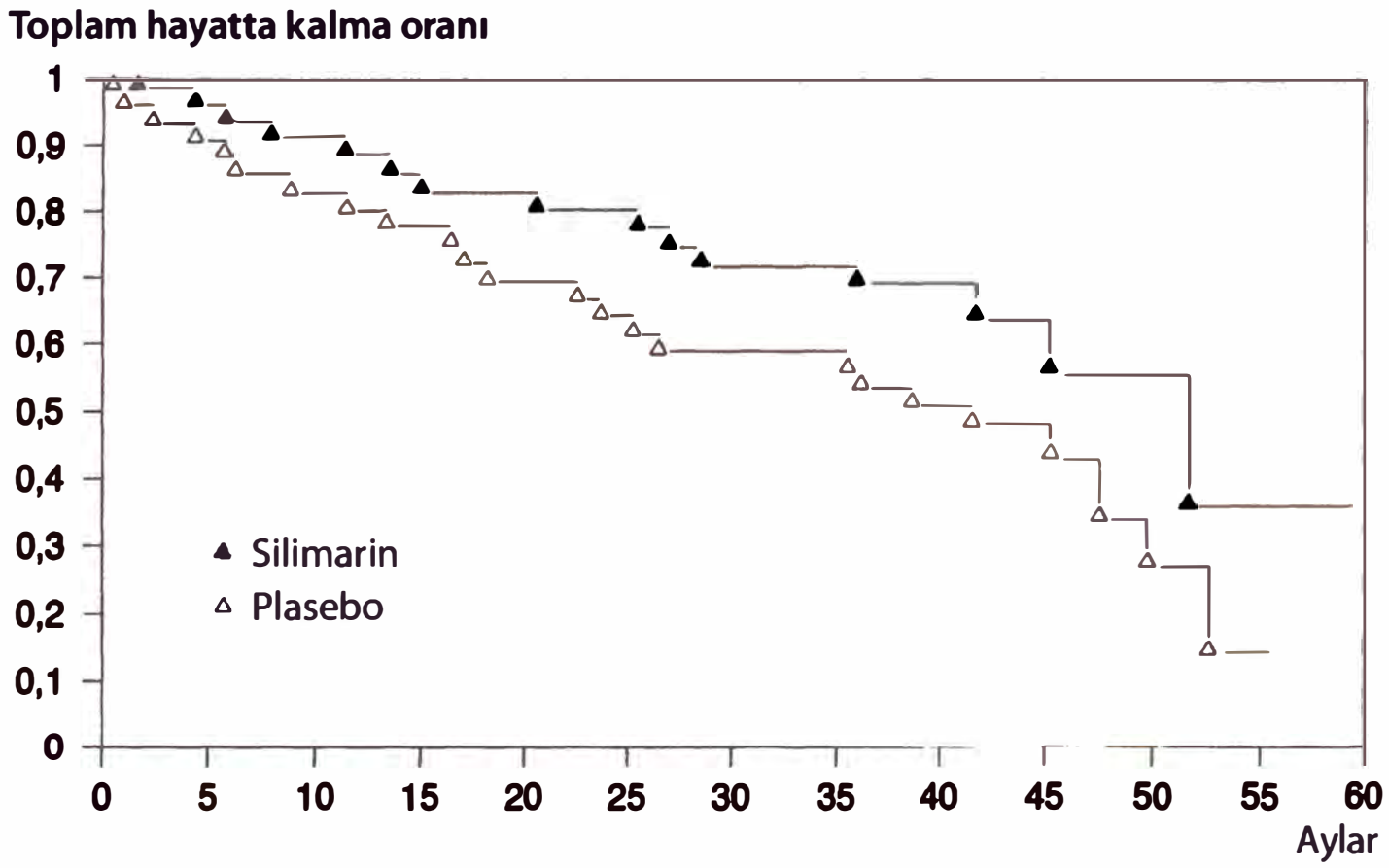
Kronik karaciğer hastalığının açık ara en sık nedeni alkol kullanımı/bağımlılığıdır. Günde 50 g'dan fazla etanolün düzenli olarak tüketimi yüksek risk yaratmak için yeterlidir. En etkili terapötik önlem ise alkolden uzak durmaktır. Alkol nedenli karaciğer yağlanması alkol bırakıldıktan sonra birkaç ay içerisinde hastaların çoğunda gerilemiştir.

Kontrollü şekilde gerçekleştirilen 7 klinik çalışmada alkol nedenli toksik karaciğer hasarı olan hastalarda standardize bir ürün olan Legalon® kullanılmıştır (Varis ve ark.,1978; Fintelmann ve Albert,1980; Benda ve ark.,1980; Salmi ve Sarna,1982; Feher ve ark., 1988, 1989; Ferenci ve ark., 1989). Bu çalışmaların çoğunda 50 ila 100 hasta, 1 tanesinde ise 170

hasta deneye dahil edilmiştir (Ferenci ve ark., 1989). 2 çalışmada (Benda ve ark., 1980; Ferency ve ark., 1989) 4 yıla kadar süren tedaviler uygulanmış ve doğrulayıcı parametre olarak hayatta kalma oranları kullanılmıştır.

Her iki çalışmada da silimarin uygulanan grup ile plasebo arasında hayatta kalma oranında anlamlı ($p<0.05$) iyileşme sağlanmıştır (Şek. 5.16). Diğer çalışmaların çoğunda meryemana dikeni preparatı kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Literatüre ilişkin sistematik bir incelemede, toplam 14 plasebo kontrollü çift kör çalışma ve 15 plasebo kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Kronik alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığı olan hastaların bulunduğu 7 çalışmadan 5 tanesinde silimarin tedavisine yanıt olarak parametrelerden en az 1 tanesi için iyileşme tespit edilmiştir. Kronik siroz hastalarının yer aldığı 4 çalışmadan 3 tanesinde olumlu sonuçlar görülürken 2 tanesinde istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir etkiden bahsedilmiştir. Viral hepatit hastalarının yer aldığı 4 çalışmada ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Ernst ve ark., 2001).

Silimarin preparatlarının toleransının oldukça iyi olduğu belirlenmiştir. 2160 hastanın katıldığı gözlemsel bir çalışmada 21 vakada (%1) yan etki tespit edilmiş olup geneli geçici gastrointestinal şikâyetlerdir (Reuter, 1992). Bir diğer gözlemsel çalışma ise Legalon® 140 ile kronik karaciğer rahatsızlığı olan 998 hasta (karaciğer yağlanması, hepatit ve karaciğer yağlanması, farklı nedenlerden kaynaklı siroz) ile gerçekleştirilmiştir. 3 aylık bir tedavi süresi sonunda 20 hastada (%2) toplam 32 yan etki bildirilmiştir: 8 adet diyare, 6 adet midede gaz, 4 adet şişkinlik, 4 adet abdominal ağrı ve 1'er adet baş dönmesi, bulantı, kusma, terleme, sıcak basması ve alerjik reaksiyon şikayetidir. Uzman hekimler bu bildirimlerden 12 tanesinin ilaçla ilgili olabileceğini, 9 tanesinin muhtemelen ilişkili olduğunu ve 6 tanesinin ise ilişkisiz olduğunu tespit etmişlerdir. Hekimler toleransı, hastaların %98'inde iyi ile mükemmel arasında değerlendirmiştir (Schuppan,1998).



Şekil 5.16. ▲ Silimarin veya plasebo kullanan 170 hepatik siroz hastasında hayatta kalma oranları. İstatistiksel analizde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Silimarin kullanılan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$) daha fazla hayatta kalma oranı gözlenmiştir (Ferenci ve ark.,1989).

5.7.1.6 Mantar Zehirlenmesinde Kullanım

Bütün ölümcül mantar zehirlenmelerinin %90'ında sebep, *Amanita phalloides*'tir. Ortalama boyuttaki bir *A. phalloides* ortalama 10 mg amanitin içerir (yetişkin birisi için potansiyel olarak ölümcül bir miktar). *Amanita* mantarlarındaki toksinler, karaciğer hücrelerindeki RNA polimeraz enzimini bloke eder ve yaklaşık 12-24 saatlik tipik bir latent süreden sonra hücre ölümü gerçekleşir. Silibininin, amanitini enzimden rekabetçi bir şekilde uzaklaştırdığı ve bu sayede protein biyosentez sürecini yeniden aktive ettiğine inanılmaktadır (Sonnenbichler, 1988).

Bu endikasyon için insanlar üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü çift kör çalışmalar yasaklanmıştır. Bugüne kadar silibininin, *Amanita* zehirlenmesi olan hastalarda terapötik kullanımına dair yaklaşık 150 vaka bildirilmiştir. Daha eski çalışmalarda mortalite oranları bu tür zehirlenme için %30 ile %50 arasında belirtilirken silibinin infüzyon terapisinin kullanıldığı çalışmalarda ise ölüm oranlarında ciddi düşüş gözlenmiştir: 18 hastada 1 (Hruby ve ark., 1983) ve 13 hastada 1 (Marugg ve Reutter, 1985).

5.7.1.7 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Mart 1986 tarihli Komisyon E monografında meryemana dikeninin "dispeptik şikâyetlerde" kullanıldığı belirtilmektedir. Ayrıca silimarin preparatları için de aşağıdaki endikasyonlara değinilmiştir: "Toksik karaciğer hasarı, bunun yanı sıra kronik enflamatuar karaciğer hastalıkları ve hepatik sirozun destekleyici tedavisi" (Blumenthal ve ark., 1998).

Bilinen bir kontrendikasyonu, yan etkisi ya da ilaç etkileşimi yoktur. Önerilen ortalama günlük doz 12-15 g kuru bitki ya da silibinin üzerinden hesaplanmış olan 200-400 mg silimarin'dir. *Amanita* zehirlenmesinde önerilen tedavi, silibinin türevi ile (marka Legalon® SIL) infüzyon terapisidir. Üreticinin 1 kg vücut ağırlığına karşılık 24 saat için önerdiği toplam doz 20 mg'dır, 4 infüzyona bölünür ve 2 saat aralıklarla uygulanır.

5.7.2 Soya Fasulyesi Fosfolipitleri

Esansiyel fosfolipit (EPL'ler) terimi, üreticinin "esas olarak doymamış yağ asitleri, özellikle linolenik asit (yaklaşık %70), linoleik asit ve oleik asit içeren doğal kaynaklı bir kolin fosforik asit gliserit ester" olarak tanımladığı bir soya fasulyesi lesitin fraksiyonunu belirtir. Fosfolipitler biyomembranların ayrılmaz bir bileşenidir ve çok sayıda membrana bağlı metabolik süreçte yer alır. Çoklu doymamış yağ asitlerine sahip fosfolipitler; bileşimlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin *cis* çift bağları nedeniyle membran fosfolipitlerinin hidrokarbon zincirlerinin paralel bir hizalama almasını engelledikleri varsayılmaktadır. Bu, misel fosfolipit yapısının yoğunluğunu azaltarak zar-ötesi değişim işlemlerinin hızını arttıracaktır. Bu hipotez, soya fasulyesi fosfolipitlerinin karaciğer parankimasının biyokimyasal işlevini artırma konusundaki varsayılan etki mekanizması olarak kabul edilmiştir (Vogel ve Görler,1981; Peeters,1976).

EPL'lerin oral kullanım sonrasında değişime uğramaksızın absorbe edildikleri bildirilmiştir (Koch, 1980). Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, oral olarak kullanılan EPL'lerin 24 saat içinde %100 oranında emildiği, lenfatik yolla neredeyse tamamının kara-

ciğere ulaştığı bildirilmiştir. Karaciğer, uygulanan bu EPL'lerin %10-25'ini absorbe eder ve bunlar kademeli olarak idrar ve safra ile atılır.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda toplam 10 kontrollü terapötik çalışma yapılmıştır. Mayıs 1994 tarihinde Komisyon E tarafından bu çalışmalar değerlendirildiğinde EPL tedavisinden istatistiksel olarak anlamlı kazanımlar elde edildiği belirlenmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Komisyon, EPL preparatlarının "toksik besin kaynaklı karaciğer hasarı ve kronik hepatit nedeniyle sağ üst karın bölgesinde bası ve anoreksi gibi sübjektif şikâyetlerin iyileştirilmesinde" endike olduğu sonucuna varmıştır. Önerilen doz 1.5-2.7 g soya fosfolipitidir (%73-79 fosfatidilkolin içerir). Nadiren gastrointestinal şikâyetler bildirilmiştir. Bilinen herhangi bir kontrendikasyonu ve ilaç-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır.

5.7.3 Tıbbi Bitkisel Ürün

1998 tarihli Rote Liste'de karaciğer tedavisi başlığı altında tek bitki içeren 33 ürün bulunmaktadır, 30 tanesi standardize silimarin preparatı, 1 tanesi soya fosfolipit preparatı, çok sayıda kombinasyon mevcuttur. En çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç arasında herhangi bir kombinasyon ürün bulunmamaktadır (Bkz. EK).

Kaynakça

Arnone A, Merlini L, Zanarotti A (1979) Constituents of Silybum marianum. Structure of isosily bin and stereochemistry of isosilybin. J Chem Soc (Chem Commun): 696-697.

Benda L, Dittrich H. Ferenzi P,Frank H, Wewalka F (1980) The influence of therapy with silymarin on the survival rate of patients with liver cirrhosis. Wien Klin Wschr 92 (19): 678-683.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T,Riggins CW, Rister RS (eds.).Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas. *www.herbalgram.org.*

Bode JC (1986) Arzneimittel filr die Indikation "Lebererkrankungen" . In: Dolle W, Miiller-Oer lingshausen, B, Schwabe U (eds) Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Entwicklung, Beur teilung und Anwendung von Arzneimitteln, B.1.-Wissenschaftsverlag, Mannheim Vienna Zu rich, pp 202-211.

Bode JC (1981) Die alkoholische Hepatitis, ein Krankheitsspektrum. Internist 220: 536-545.

Boigk G, Stroedter L, Herbst H, Waldschmidt J, Riecken EO, Schuppan D (1997) Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. Hepatology 26: 643-649.

Dolle W, Schwabe U (1988) Leber- und Gallenwegstherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungsreport 88. Gustav Fischer, Stuttgart New York, pp 242-253.

Ernst E, Pittler MH, Stevinson C, White A (2001) The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine - an evidence-based approach. Mosby, Edingurgh London New York, pp 134-5.

Feher J, Deak G, Muezes G, Lang I, Niederland V, Nekam K, Karteszi M (1989) Hepatoprotective activity of silymarin Legalon therapy in patients with chronic alcoholic liver disease. Orv Hetil 130 (51): 2723-2727.

Ferenci P, Dragosics B,Dittrich H,Frank H,Benda L, Lochs H,Meryn S,Base W, Schneider B (1989) Randomized controlled trial of silymarin treatment in patient with cirrhosis of the liver. J Hepatol 9 (1): 105-113.

Fintelmann V, Albert A (1980) Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Legalon bei toxis chen Lebererkrankungen im Doppelblindversuch. Therapiewoche 30 (35): 5589-5594.

Hahn G, Lehmann HD, Kurten M et al. (1968) Zur Pharmakologie und Toxikologie von Silymarin, des antihepatotoxischen Wirkprinzips aus Silybum marianum (L.) Gaertn. Arzneim Forsch/ Drug Res 18: 696-704.

Hruby K, Fuhrmann M, Csomos G, Thaler H (1983) Pharmakotherapie der Knollenblatterpilzver giftung mit Silibinin. Wien Klin Wschr 95 (7): 225-23i.

Koch H (1980) Leberschutz-Therapeutika. Pharmazie in unserer Zeit 9: 33-44, 65-74.

Leng-Peschlow E, Strenge-Hesse A (1991) Die Mariendistel (Silybum marianum) und Silymarin als Lebertherapeutikum. Z Phytother 12: 162-174.

Lorenz D, Mennicke WH, Behrendt W (1982) Untersuchungen zur Elimination von Silymarin bei cholecystektomierten Patienten. Planta Med 45: 216-233.

Martines G, Copponi V,Cagnetta G (1980) Aspetti de! danno epatico dopo somministrazione sper imentale diarrhea alcuni farmaci. Arch Sci Med 137: 367-386.

Martini GA (1988) Hepatocelluliire Erkrankungen, Leberkrankheiten. In: Riecker G (ed) Therapie innerer Krankheiten. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 638-652.

Marugg D, Reutter FW (1985) Die Amanita-phalloides-Intoxikation. Moderne therapeutische MaBnahmen und klinischer Verlauf. Schweiz Rundschau Med (Praxis) 14 (37): 972-982.

Mennicke WH (1975) Zur biologischen Verfiigbarkeit und Verstoffwechselung von Silybin. Dtsch Apoth Z 115 (33): 1205-1206.

Peeters H (ed) (1976) Phosphatidylcholine. Biochemical and Clinical Aspects of Essential Phospholipids. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.

Pelter A, Hänsel R (1969) The structure of silybin (Silybum substace E_6), the first flavonolignan. Tetrahedron Letters 25: 2911-2916

Rauen HM, Schriewer H (1971) Die antihepatotoxische Wirkung von Silymarin bei experi mentellen Leberschaden der Ratte durch Tetrachlorkohlenstoff, D-Galaktosamin und Allyl alkohol. Arzneim Forsch/Drug Res 21: 1194-1201.

Reuter HD (1992) Spektrum Mariendistel und andere leber- und gallewirksame Phytopharmaka. In: Bundesverband Deutscher Arzte fiir Naturheilverfahren (ed). Arzneimitteltherapie heute. Aesopus Verlag, Basel.

Salmi HA, Sarna S (1982) Effect of silymarin on chemical, functional und morphological alter ations of the liver. A double-blind controlled study. Scand J Gastroenterol 17 (4): 517-521.

Schulz HU, Schurer M, Krumbiegel G, Wachter W, Weyhenmeyer R, Seidel G (1995). Untersuchun gen zum Freisetzungsverhalten und zur Bioaquivalenz von Silymarin-Präparaten. Arzneim Forsch/ Drug Res 45: 61-64.

Schuppan d, Lang T, Gerling G, Leng-Peschlow E, Krumbiegel G, Riecken EO, Waldschmidt J (1994) Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis induced by bile duct oblitera tion with ethibloc. Z jGastroenterol 32: 45-46.

Schuppan D, Strasser W, Burkard G, Walosek G (1998) Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. Z Alig Med 74: 577-584.

Sonnenbichler J, Zetl I (1984) Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Silibinin, EinfluB von Silibinin auf die Synthese ribosomaler RNA, mRNA und tRNA in Rattenlebern in vivo. Hoppe-Syler's Physiol Chem 365: 555-566.

Sonnenbichler J, Zetl I (1986) Biochemical effects of the flavonolignane silibinin in RNA, protein and DNA synthesis in rat livers. Prog Clin Biol Res 213: 319-331.

Sonnenbichler J, Zetl I (1987) Stimulating influence of a flavonolignane on proliferation, RNA synthesis and protein synthesis in liver cells. In: Okoliczanyi L, Csom6s G, Crepaldi G (eds) Assessment and Management of Hepatobiliary Disease. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 265-272.

Sonnenbichler J, Zetl I (1988) Specific binding of a flavonolignane to an estradiol receptor. In: Plant Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular, and Medicinal Properties. Alan R Liss, New York, pp 369-374.

Varis K, Salmi HA, Siurala M (1978) Die Therapie der Lebererkrankung mit Legalon; eine kon trollierte Doppelblindstudie. In: Aktuelle Hepatologie, Third International Symposoium, Cologne, Nov. 15-17, 1978. Hanseatisches Verlagskontor. Liibeck, pp 42-43.

Vogel G, Gorier K (1981) Lebertherapeutika. In: Ullmanns Enzyklopadie der technischen Chemie.

Vol.18, 4th Ed. Verlag Chemie, Weinheim New York, pp 132-136.

Vogel G (1980) The anti-amanita effect of silymarin. In: Faulstich et al. (eds) Amanita toxins and poisoning. Witzstrock, Baden- Baden Cologne New York, pp 132-136.

Vogel G (1980) The anti-amanita effect of silymarin. In: Faulstich et al. (eds) Amanita toxins and poisoning. Witzstrock, Baden-Baden Cologne New York, pp 180-187.

Wagner H, Seligmann 0, Seilz M, Abraham D, Sonnenbichler J (1976) Silydianin und Silychristin, zwei isomere Silymarine aus Silybum marianum L. Gaertn. (Mariendistel). Z Naturforsch 31b: 876-884.

6 ÜRİNER SİSTEM

Çeviren:
Doç. Dr. Nilüfer ORHAN

Bitkisel ilaçlar, üriner sistem enfeksiyonları ve benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarından böbrek taşı ve daha şiddetli litiyaz türleri bu ilaçların endike olduğu durumlar içinde yer alır. Böbrek ve idrar kesesi ile ilgili şikayetlerde ise genellikle çay karışımları kullanılmaktadır. BPH tedavisinde yayın olarak 4 tıbbi bitki kullanılır: Cüce palmiye meyveleri, ısırgan kökü, balkabağı çekirdeği ve Afrika eriği kabuğu. *Hypoxis rooperi*'den elde edilen bir bitkisel sterol olan β-sitosterol de BPH'da etkili bir fitokimyasal madde olarak bilinir. Almanya'da BPH'ın cerrahi olmayan tedavisi ağırlıklı olarak bitkisel ilaçlara dayanmaktadır (Schmitz, 1998).

6.1 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Almanya'da üriner sistem enfeksiyonları çoğunlukla tıbbi çaylarla tedavi edilmektedir. Sıklıkla bu çaylardaki bitkisel içeriklerin diüretik etkisi olduğu iddia edilmekle beraber bu hususun kesin bir şekilde kanıtlanmamış olması sebebiyle böbrek ve mesanede etkili olan çay karışımlarının tasarımında bazen hatalar olabilmektedir. Ardıç meyveleri, böbrek parankimi üzerinde doğrudan etkisi muhtemel olan tek bitkisel drog olarak bilinir. Ürolojik hastalıklarda (Tablo 6.1) kullanılan çay karışımlarındaki diğer bitkilerin neden olduğu akuaretik etkinin çoğunun veya tamamının (Schilcher, 1987, 1992) çayın hazırlanmasında kullanılan sudan kaynaklandığı düşünülmektedir. Her ne kadar farklı bitkisel bileşenler eski literatürlerde diüretik olarak tanımlanmış olsalar da (flavonoidler, fenoller, uçucu yağlar, silisik asit), düşük konsantrasyonlarda anlamlı bir diüretik etki gösterebilmeleri pek mümkün değildir (Nahrstedt, 1993; Veit, 1994).

Alman Komisyon E, geleneksel kullanıma dair raporların çoğunu incelemiş ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olan bitkileri Tablo 6.1'de listelemiştir. Ayrıca bu bitkilerin çoğunun, hafif düzeyde seyreden böbrek taşı rahatsızlıklarının tedavisinde de faydalı olduklarını bildirmiştir. Görüldüğü üzere bu bitkisel çayların kullanımından elde edilen olumlu sonuçlar (özellikle de üriner sistem enfeksiyonu ve rahatsızlıklarına eşlik eden dizüri şikâyetlerinin hafifletilmesinde) günümüz tıp uygulamalarına da yansımıştır, nitekim bu preparatlardan pek çoğu hâlen Alman hekimler tarafından önerilmekte ve reçete edilmektedir (Bkz. EK).

Tablo 6.1.
Komisyon E tarafından üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde ve hafif düzeyde seyreden böbrek taşı rahatsızlıklarında faydası kabul edilmiş olan 12 çay bitkisi

Bitki ve kullanılan kısım	Farmakopedeki adı	Günlük doz (g)
Huş yaprağı	Betulae folium	12
Karahindiba toprak üstü ve kökü	Taraxaci herba cum radice	3
Kırkkilitotu toprak üstü	Equiseti herba	6
Altınbaşak çiçeği toprak üstü ve Büyük altınbaşak çiçeği toprak üstü	Virgaurea herba ve Virgaurea giganteae herba	6-12
Yaban kerevizi kökü	Levistici radix	4-8
Isırgan toprak üstü	Urticae herba	8-12
Java çayı yaprağı	Orthosiphonis folium	6-12
Maydanoz toprak üstü ve kökü	Petroselini herba cum radice	6
Kabalak köksapı	Petasitidis rhizoma	5-7
Kırmızı sandal ağacı odunu	Santali lignum rubri	10
Kayışkıran kökü	Ononidis radix	12
Ayrıkotu köksapı	Graminis rhizoma	6-9
Ayı üzümü yaprağı	Uvae ursi folium	3

İdrar yolu enfeksiyonu olan veya idrar yolunda taşla ilgili ve diğer enflamatuvar nedenlerden dolayı tahriş oluşmuş hastalarda; hipo-osmolar idrar çıkışını arttırmak, artan bakterileri, kristalleşme çekirdeklerini ve diğer enflamasyon ajanlarını temizlemek suretiyle hasarlı epitel korunmuş olur. Bu farmakodinamik prensip (Ljunghall, 1988) ile ürolitiyazisin önlenmesine meydan okunmuş olsa da, enflamatuvar idrar yolu hastalıklarında genel bir tedavi stratejisi olarak idrar yolunun yıkanmasının akla yatkınlığı göz ardı edilmemelidir. İlgili bir soru, ürolojik çayların terapötik etkilerinin, sıvı alımına mı yoksa kullanılan bitkilerin spesifik akuaretik etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığıdır; etkinin ikinci mekanizma ile gerçekleştiği kabul edildiğinde bu bitkilerin maliyetlerinin makul olduğu ve ayrıca potansiyel riskleri göz önüne alınarak kullanılmaları gerektiği unutulmamalıdır.

Komisyon E 1992 yılında, daha önceden böbrek taşına karşı koruyucu olarak önerilen kökboyası kökü (*Rubia tinctoria*) ile ilgili geri adım atmış ve terapötik riski hususunda ciddi şüphe duyulması nedeniyle bu bitkinin onayını kaldırmıştır. Kökboyası kökü, lusidin içermektedir. Pek çok deneysel çalışma sonucunda (Ames mutajenite testi de dâhil olmak üzere), lusidinin mutajenik ve karsinojenik özellikleri olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6.1'de verilmiş olan özellikle iki bitki ürolojik sistem rahatsızlıklarında etki mekanizması yönünden daha öne çıkmaktadır. Bunlardan biri ayı üzümü (Uvae ursi folium) yapraklarıdır ki içeriğinde bulunan hidrokinon bileşiklerinin bilimsel olarak antibakteriyel etkisi kanıtlanmıştır. Diğeri, kabalak bitkisinin (Petasidis rhizoma) köksap kısımlarıdır ve idrar yolu taşlarından kaynaklanan spazmın neden olduğu yan ağrılarının hafifletilmesinde faydalıdır. Her iki bitki de aşağıda detaylı şekilde ele alınmıştır.

6.1.1 Ayı Üzümü Yaprakları

Bu drog, uva ursi veya ayı üzümü ismi ile bilinen çalımsı bitkinin (*Arctostaphylos uva-ursi*, Familya: Ericaceae, Şek. 6.1) kurutulmuş yapraklarıdır. Tırmanıcı ve çok yıllık bir bitkidir. Görünüş olarak Turna yemişi'ne (Cranberry) çok benzer ve Kuzey yarımküredeki serin, ılıman ve ormanlık alanlarda yaygın olarak yetişir. Ayı üzümü yaprakları kokusuzdur, acı ve buruk bir tadı vardır.

Bu bitkinin karakteristik bileşikleri; arbutin gibi fenolik heterozitler (%5-12), az miktarda serbest aglikon formunda olan hidrokinon (%0.2-0.5), tanenler (%10-20) ve flavonoitlerdir. Bitkinin yüksek tanen içeriği nedeniyle kullanımı yaklaşık 2-3 hafta ile sınırlıdır. Antibakteriyel etkiden sorumlu madde, arbutin veya onun hidroliz ürünü olan hidrokinondur. Arbutinin farmakokinetiği hakkında az bilgi bulunmakla beraber; mevcut tüm veriler Frohne'nin (1986) çalışmalarına dayanmaktadır. Arbutinin gastrointestinal yolda emilimi son derece zayıftır. Bağırsak florası tarafından glikozidik bağın parçalanması ile açığa çıkan aglikon olan hidrokinonun emilimi ise çok daha güçlüdür. Hidrokinon muhtemelen karaciğer ya da bağırsak mukozasında konjugasyona uğramakta ve konjugatı renal yolla atılmaktadır. Eğer idrar alkali ise konjugattan hidrokinonun tekrar oluştuğu ve yeterli kan konsantrasyonunu sağlamış olduğundan üriner antiseptik olarak etki gösterdiğine inanılmaktadır. Bu mantıkla idrarın diyet önlemleri ile hafif alkali pH'ya (yaklaşık 8) ayarlanması gerekmektedir. Ayı üzüm yapraklarının üriner sistem üzerindeki etkili olduğu varsayılan bu farmakokinetik mekanizma, sınırlı sayıda deneysel veri ile desteklenmektedir. Diğer yandan fenoller normalde asidik üriner pH'da dissosiye halde bulunmazlar ve bu formda antimikrobiyal etki gösterirler. Bu nedenle de bu konuda uzman bir araştırmacı, ayı üzümü bitkisinin antibakteriyel özelliklerine ilişkin yeni çalışmalara acilen ihtiyaç duyulduğunu ifade etmiştir (Nahrstedt, 1993).



Şekil 6.1. ▲ Ayı üzümü meyveleri *(Arctostaphylos uva-ursi)*.

Ancak, son dönemdeki çalışmalar hidrokinonların konjuge formlarda bakterilerin içine girdiğini ve bakterinin içinde iken dekonjuge olduklarını ortaya çıkarmıştır. Bu durum, arbutinin etki gösterebilmesi için idrarın alkalileşmesine gerek olmadığı anlamına gelmektedir (Siegers ve ark., 2003).

Bugüne kadar, sadece ayı üzümü yapraklarını içeren bir preparatın klinik olarak test edildiği istatistiksel ve tıbbi olarak geçerli herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu yüzden sadece ayı üzümü yaprağını içeren ve yüksek dozda kullanımı ile ilişkin güncel, kontrollü klinik çalışmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Yine de elde edilen deneyimler, çeşitli klinik raporlar ve birkaç deneysel çalışma sonucu bu bitkinin bakteriyel enflamatuar hastalıklardaki etkinliğini doğrulamaktadır.

Halen, ayı üzümü yaprakları veya bundan hazırlanan preparatların akut veya kronik toksisitesi, mutajenisitesi veya karsinojenitesine ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak arbutinin hidroliz ürünü olan hidrokinonun, mutajenik ve karsinojenik etkilerinin olması şüphe uyandıran sebeplerdir. Bu veriler, 1993 yılında Komisyon E'yi hidrokinon içeren ilaçların genel bir incelemesinin bir parçası olarak uva ursi yapraklarını yeniden değerlendirmeye teşvik etmiştir.

Komisyon E ayı üzümü yapraklarının "idrar yolunun enflamatuar hastalıklarındaki" kullanımını onaylamıştır. Ancak bu bitkinin, gebelik ve emzirme sırasında ve 12 yaşından küçük çocuklarda ki kullanımı konusunda uyarıda bulunmuştur. Bu uyarının temelinde öncelikli olarak hidrokinonun bilinen farmakolojisinden kaynaklı teorik kaygılar (yani spekülasyonlara) bulunmaktadır, ancak bu konuda ayı üzümüne ilişkin doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Önerilen doz günlük (günde 4 sefere kadar kullanılacak); 3 g kuru bitki veya 400-800 mg hidrokinon türevi şeklindedir. Risk potansiyeli nedeniyle ayı üzümü yaprakları ve bunların preparatlarının hekim önerisi olmaksızın 1 haftadan uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır, bir yıl içerisinde de 5 seferden fazla kullanılmamalıdır.

Cranberry suyunun alt idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ve benzer durumlar için kullanımına dair bazı klinik çalışmalar yapılmıştır. Randomize bir çalışmada, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 150 kadın 12 ay boyunca günlük olarak 50 mL Cranberry suyu ya da 100 mL *Lactobacillus* içeren içecek tüketmiş ve başka herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Kontrol ve *Lactobacillus* gruplarındaki kadınların sırasıyla %36 ve %39'u tedavi süresinde en az bir kez nüks yaşamışken Cranberry grubunda nüks sadece %16'lık bir kesimde gözlenmiştir. Aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kontiokari ve ark., 2001). Diğer yandan, Cranberry suyu kullanımına dair 4 çalışma üzerinde gerçekleştirilen bir Cochrane analizinde ise bu endikasyon için pozitif bir genel değerlendirme elde edilememiştir (Jepson ve Mihaljewic, 2000).

6.1.2 Kabalak Köksapı, Diş Otu Meyvesi

Kabalak köksapı (Petasitidis rhizoma), akarsuların kenarlarında ve nemli bölgelerde yetişen, Avrupa'ya özgü çok yıllık bir bitki olan *Petasites hybridus*'un toprak altı kısımlarının kurutulmasıyla elde edilir. Etkili bileşikleri, bir grup seskiterpen bileşiği olarak bilinen petasinler olup bunlar daha önceki çalışmalarda bildirilen antispazmodik ve analjezik özellikleri ile tanınmaktadırlar (Bucher, 1951). Bu bitki aynı zamanda pirolizidin alkaloidi de içermektedir.

Kabalak köksapı ile elde edilen tıbbi deneyimler ve bazı deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayalı olarak Komisyon E, 1990 yılında bu bitkinin "akut kolik tarzı idrar

yolu ağrısının (özellikle de böbrek taşından kaynaklanan) destek tedavisinde" yararlı olduğunu, günlük önerilen dozun yaklaşık 5-7 g kuru bitki olduğunu bildirmiştir. Ancak, olası terapötik risk dikkate alınarak, günlük dozun 1 μg pirolizidin alkaloit düzeyini aşmaması ve kullanım süresinin yılda 4-6 haftayı geçmemesi gerektiği önerilir. Kabalak yaprak ekstresinin alerjik rinit üzerine etkisi Bölüm 4.9'da ele alınmıştır.

Geleneksel olarak renal kolik ve spastik idrar yolu hastalıklarının ağrılarını hafifletmek için kullanılan bir diğer bitki olan diş otu meyvesi (*Ammi visnaga*), yüksek terapötik risk ve kanıtlanmamış etki nedeniyle, 1994 yılında Komisyon E tarafından onaylanmamıştır. Bu nedenle bu tarihten sonra Almanya'da, diş otu meyvelerinden hazırlanan preparatlar bu ve diğer endikasyonlar için reçete edilmemektedir (Blumenthal ve ark., 1998).

6.2. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) erkekleri etkileyen en önemli ürolojik hastalıktır. Genel olarak 40 yaşın üzerindeki erkekler risk grubudur ve 65 yaşın üzerindeki erkeklerin %90'ından fazlasında da görülmektedir. Ancak, hastaların sadece %50'sinde semptomlar ve şikâyetler gelişmektedir. BPH'ın başlıca semptomları idrar çıkışının başlangıcında duraksama, zayıf ve/veya aralıklı akış ve işemenin sonunda damla damla idrar gelmesidir. Hastaların %80'ninde pollaküri (sık idrara çıkma), ani idrara sıkışma, noktüri (gece idrara çıkma), idrar kesesinde baskı ve idrar kesesinin boşalmadığı hissi gibi rahatsız edici semptomlar görülmektedir (Dreikorn ve ark., 1990). Anatomik neden, periüretral bezlerdeki hiperplazik değişimler nedeniyle prostatın büyümesi, bunun üretrayı daraltması ve işeme zorluklarına neden olmasıdır. Vahlensieck sınıflandırması (Tablo 6.2), teşhiste ve tedavide faydalanılan birkaç evreleme sisteminden birisidir.

BPH'ın etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir, bu nedenle henüz nedenlerine yönelik bir tıbbi tedavi mevcut değildir. BPH, genellikle yaşlanma ile ilişkili olarak hormon dengesindeki değişmeler sebebiyle yaşlı erkeklerde görülen bir endokrin hastalığı olarak görülmektedir (Ekman, 1989). Bitkisel ilaçların etki mekanizmalarını netleştirmeye yardımcı olmak için BPH'ın patogenezine ilişkin 3 spesifik hipotez gözden geçirilecektir.

Tablo 6.2.
Benign prostatik hiperplazisinin evreleri (Vahlensieck,1985).

Evre I	Evre II
İşeme zorluğu yok	İşemede geçici zorluk
İdrar akışı> 15 mL/s	İdrar akışı> 10-15 mL/s
Artık idrar yok	İdrar kesesinde sıfır ya da hafif trabekülasyon
Evre I	**Evre II**
Kalıcı işeme disfonksiyonu	Kalıcı işeme disfonksiyonu
İdrar akışı < 10 mL/s	İdrar akışı < 10 mL/s
Artık idrar > 50 mL	Artık idrar > 100 mL
Trabeküle idrar kesesi	İdrar kesesinin genişlemesi
	İdrar retansiyonu

En yaygın benimsenen hipotez, östrojen/androjen oranındaki artışın eşlik ettiği prostat dokusundaki dihidrotestosteron (DHT) sentezindeki artıştır. Bu hipoteze dayanan bilinen en iyi terapötik yaklaşım; iki prostatik enzim olan 5α-redüktaz (testosteronu DHT'ye dönüştürür) ve aromatazın (testosteronu östrojene dönüştürür) inhibe edilmesidir. Ayrıca prolaktin üretimindeki artışın da prostat hiperplazisinin gelişimine katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir (Costello ve Franklin,1994; Nevalainen ve ark., 1997). Bir diğer öne sürülen hipotez ise enflamatuar mediyatör (prostaglandinler ve lökotrienler) düzeylerinin artmasının BPH gelişimine kısmen neden olabileceğidir. Bu çok faktörlü patogenez, antienflamatuar ve antiödematöz özellikleri olan bitkisel bileşiklerin BPH hastalarında terapötik fayda gösterebileceğini düşündürmektedir (Koch, 1995).

İrritatif üriner semptomlar (ani idrara sıkışma, sıklık, noktüri) veya obstrüktif semptomlar (zayıf idrar akışı, duraksama, tam boşalmamış idrar kesesi hissi) görülmediği sürece BPH için bir tedaviye gerek yoktur. BPH, 70 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık %40'ında semptomatik hale gelmektedir. Prostatektomi, ABD'de geleneksel bir tedavi seçeneği olsa da (Flanigan ve ark., 1998), evre II ve evre III BPH (Tablo 6.2) Almanya, Avusturya, İsviçre ve İtalya'da geleneksel olarak çoğu kez bitkisel ilaçlarla tedavi edilmektedir. Ancak, cüce palmiye ekstrelerinin gıda desteği olarak, hastaların kendi tercihi yönünde ABD'deki kullanımı son yıllarda ciddi şekilde artmıştır (Wilt ve ark., 1998). Bitkisel kaynaklı BPH tedavi ürünlerine karşılık konvansiyonel sentetik ilaçlardan iki farklı etki mekanizmasına sahip 5-α-redüktaz inhibitörleri ve alfa$_1$-reseptör blokerleri de tedavide kullanılmaktadır. Sentetik ilaçlar etkinlik olarak bitkisel ilaçlarla kıyaslanabilir, ancak bitkisel ürün kullanımı ile (özellikle de cinsel işlev yönünden) daha az ve daha hafif düzeyde yan etkiler görülmektedir (Bach ve ark., 1996; Carraro ve ark., 1996).

Aktif bileşiklerin farmakodinamik etkilerinin yanı sıra (tıpkı diğer durumlarda olduğu gibi) terapötik şartlar, BPH tedavisine verilen yanıt üzerinde önemlidir. Plasebo kontrollü çalışmalarda bu etkinin, kullanılan sonuç ölçütlerine bağlı olarak elde edilen terapötik yanıtın yaklaşık %30-60'ını etkilediği görülmüştür. Bunun anlamı, hastaların şikâyetlerindeki iyileşmede, ilaçların kendisinden çok, hekimin hastaya yaşam alışkanlıklarına yönelik danışmanlık yapmasının kilit rol oynadığıdır. Sıkışma ve idrar kesesi tahrişini azaltmak için, hastanın idrarının geldiğini hissettiğinde hemen idrarını yapması, yüksek miktarda sıvıyı birden içerek idrar kesesine baskı yapmaktan kaçınması ve uzun süre oturma ya da aşırı soğuktan imtina etmesi gerekir. Ayrıca düzenli bağırsak hareketleri ve yeterli fiziksel egzersize de vurgu yapılmaktadır; aşırı alkol tüketiminden, soğuk ve gazlı içeceklerden, keskin ve acı baharatlardan kaçınılmalıdır (Sökeland, 1987). Öksürük şuruplarındaki efedrin ve burun damlalarındaki fenilefrin (artık OTC ilaçlarında yaygın olarak bulunmamaktadır) gibi adrenomimetik ilaçlar, antikolinerjikler ve antihistaminiklerin de işeme zorluklarını arttırabileceği dikkate alınmalıdır.

BPH'ın farmakoterapisinde sentetik konvansiyonel preparatlar da mevcuttur; bu grup ilaçların etkileri Bölüm 6.3'te açıklanacaktır.

6.2.1. Cüce Palmiye Meyveleri

Cüce palmiye ya da sabal (*Serenoa repens*, Şek. 6.2) olarak bilinen bodur palmiyenin olgun meyvelerinden elde edilen preparatların BPH tedavisinde kullanımı 1900'lerin başlarına kadar uzanmaktadır (Harnischfeger ve Stolze, 1989).

Cüce palmiye meyveleri 1-2 cm uzunluğundadır ve genellikle doğadan toplanmaktadır. Ham meyvelerin tek tedarikçisi olan ABD'nin, güneydoğu bölgesinde doğal olarak yetişmektedir. Standardize ekstreler Avrupa ve ABD'deki tedarikçilerden elde edilebilmektedir. Ticari preparatlar sadece lipofilik (yağda çözünen) ekstreler içerirler, bunlar toz edilmiş bitkinin hekzan ya da sıvı karbondioksit ile ekstraksiyonu yoluyla elde edilirler. Bu ekstrelerin temel içerikleri, genellikle serbest formda bulunan doymuş ve doymamış yağ asitleridir. Serbest ve konjuge bitkisel steroller de karakteristik bileşiklerdendir.

6.2.1.1 Farmakoloji

Cüce palmiye ekstreleriyle gerçekleştirilen hayvan deneyleri ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen sonuçlar pek çok bilimsel makalede yayımlanmıştır (surveys in Hänsel ve ark., 1994, ve Koch, 1995; Plosker ve Progden, 1996; Coppenolle ve ark., 2000). Fareler ve sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda farklı modellerde, ekstrenin anti-androjenik etkileri ortaya konmuştur. Bazı *in vitro* çalışmalar, cüce palmiye ekstrelerinin 5-α-redüktaz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerini desteklemiştir. Göreceli etkinliğin karşılaştırıldığı bir çalışmada, cüce palmiye ekstrelerinin bir sentetik inhibitör olan finasteritten (Proscar®) yaklaşık 6000 kat daha az etkili olduğu bulunmuştur (Rhodes ve ark., 1993), ancak her ikisi için de izin verilen terapötik dozlar etki farkını 100 kata kadar düşürmektedir (Koch,1995). Ancak sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen deneylerde, cüce palmiye ekstresi insan dozuna oranlanarak uygulandığında, prostatın lateral loblarının hormon kaynaklı genişlemesini finasterit ile eşit düzeyde engellemiştir (Coppenolle ve ark., 2000).



Şekil 6.2. ▲ Cüce palmiye *(Serenoa repens)*.

5 α-redüktazın cüce palmiye ekstresi tarafından inhibisyonu, kısmen ekstrenin içeriğindeki serbest yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır. Bir çalışmada cüce palmiye ekstresinin etkileri farklı zincir uzunluğuna sahip serbest yağ asitlerinin etkileri ile karşılaştırılmıştır. Bilinen bazı diyet kaynaklı yağ asitlerinin (örneğin linoleik asit) 5α-redüktaz üzerinde, eşdeğer konsantrasyondaki cüce palmiye ekstresinden daha güçlü inhibitör etki sergilediği tespit edilmiştir (Niederprüm ve ark., 1994), bu sonuç önerilen etki mekanizmasına ilişkin bazı soruların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Cüce palmiye ekstrelerinin başka etkileri de bulunmaktadır. Örneğin, sıçanlarda kullanılan cüce palmiye ekstresinin sulpirid nedenli hiperprolaktinemi ve ilgili prostat hiperplazisini inhibe ettiği tespit edilmiştir – bu etki finasterit ile elde edilemeyecek bir etkidir (Coppenolle ve ark., 2000). Ayrıca, cüce palmiye meyvesinden elde edilen fraksiyonlar da tıpkı ticari olarak satılan cüce palmiye ekstreleri gibi, deneysel enflamasyon modellerinde (sıçanlarda karragen-nedenli pençe ödemi) antienflamatuar ve antioksidan etkiler göstermişlerdir (Koch, 1995).

6.2.1.2 Terapötik Etkinlik

Toplam 2939 hastanın katıldığı 18 randomize kontrollü klinik çalışma verilerinin kullanıldığı iki meta analiz 1983 ve 1998 yılları arasında yayımlanmıştır (Tablo 6.3). Bu çalışmalardan 16 tanesi çift kör tasarlanmış olup 11 tanesinde aynı ekstre kullanılmıştır (Wilt ve ark., 1998, 2001; Boyle ve ark., 2000). 1996 yılından sonra yayımlanan 3 çalışma (Carraro ve ark., 1996; Metzker ve ark., 1996; Sökeland ve Albrecht, 1997), benign prostat hiperplazisinin değerlendirilmesinde WHO'nun önerdiği ve geçerliliği kabul edilmiş olan semptom indeksini kullanmıştır. Değerlendirmeler çeşitli toplam skorlarla değerlendirilmiştir. İlk kullanılan skor, Uluslararası Prostat Semptom Skoru'dur (IPSS); bu skorlamada en yaygın şekilde görülen 7 subjektif şikâyete dair sorular yer almakta (tam boşalmamış idrar kesesi hissi, işeme sıklığı, işeme aralıkları, ani idrara sıkışma, zayıf akış, akışın başlangıcında ıkınma ve noktüri) ve her biri 0 ile 5 arasında derecelendirilmektedir. IPSS skoru 10-20 arasında ise orta düzey semptomları, 20-30 arasındaysa ağır semptomları işaret etmektedir. Diğer toplam skorlar ise yaşam kalitesi ölçeği (derecelendirmeler herhangi bir bozukluk olmadığını gösteren 0 ile ağır bozukluğu işaret eden 6 arasında değişir) ve cinsel işlevin 0 ile 5 arasında değerlendirildiği bir ölçekten oluşur (Barry ve ark.,1992). Cüce palmiye ekstresi (320 mg/gün) ile bir 5α-redüktaz inhibitörünün (5 mg/gün Finasterid) etkilerinin 1098 erkek BPH hastası üzerinde karşılaştırıldığı 6 aylık randomize çift kör bir çalışmadan elde edilen sonuçlar Tablo 6.4'te ve Şekil 6.3 ve 6.4'te özetlenmektedir. Tablo 6.4'te görüldüğü üzere, bitki ekstresi ve sentetik ilacın IPPS, yaşam kalitesi ve ortalama idrar akışı üzerindeki etkileri birbirine eşdeğerdir. Finasterid, zayıf idrar akışı üzerinde biraz daha etkili ($p<0.05$) iken cüce palmiye ekstresi ise cinsel işlev üzerindeki etkisi açısından dikkat çekici derecede ($p<0.01$) daha etkili bulunmuştur (Şek. 6.4) (Carraro ve ark., 1996).

Isırgan kökü ekstresi (test edilen doz 240 mg/gün) içeren cüce palmiye ekstresi (test edilen doz 320 mg/gün) formülasyonu ile Finasterit'in terapötik eşdeğerliğini test etmek için yapılan randomize çift kör çalışma, 48 hafta boyunca toplam 543 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Cüce palmiye grubundaki IPSS skoru 11.3'ten 8.2'ye (24. hafta) ve sonrasında 6.5'e (48. hafta) düşerken Finasterid grubunda ise aynı zaman aralıklarında sırasıyla 11.8'den 8.0'a ve 6.2'ye düşmüştür. Yaşam kalitesi skoru (düşük skor daha iyi yaşam kalitesine işaret eder) cüce palmiye grubunda 7.5'ten 4.3'e, Finasterid grubunda ise 7.7'den 4.1'e düşmüştür. En yüksek idrar akışı cüce palmiye grubunda 1.9 mL/sn'ye yükselirken Finasterid grubunda 2.4 mL/sn'ye çıkmıştır. Etkinlik parametreleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma her ikisinin de terapötik eşdeğerliğini teyit etmiştir.

Tablo 6.3.

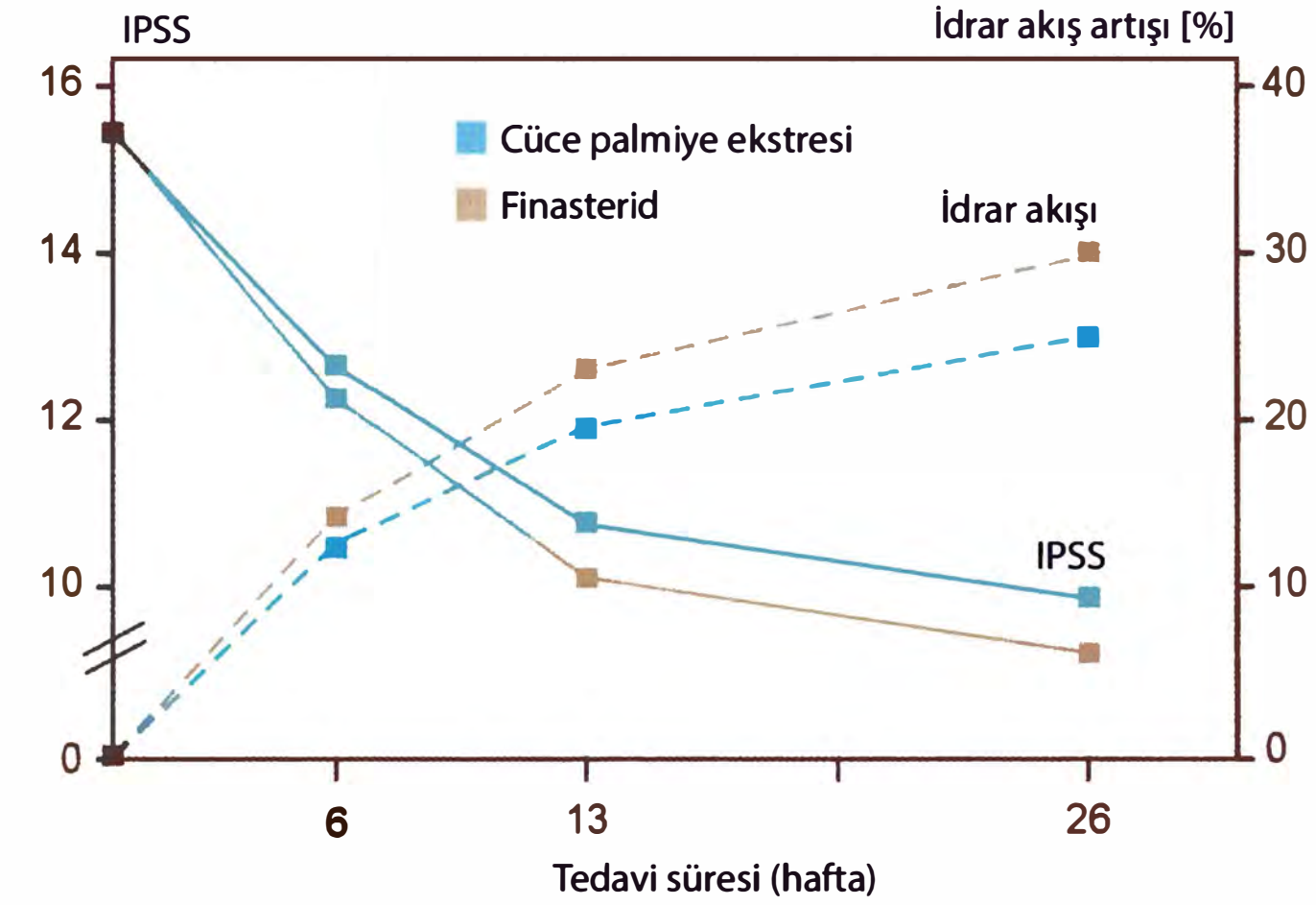
3129 hasta üzerinde cüce palmiye ekstresi ile gerçekleştirilen 19 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirilmesi

İlk yazar	Yıl	Hasta sayısı (n)	Tedavi süresi (gün)	Ekstre dozu (mg/gün)	Referans Tedavi	Sonuç Ölçümleri
Emili	**1983**	**30**	**28**	**320**	**Plasebo**	**UF,** PV, RU, **N**
Boccafoschi	1983	22	60	320	Plasebo	UF, semptomlar
Madressi	**1983**	**60**	**28**	**320**	Plasebo, Afrika eriği	RU, N, semptomlar
Champault	1984	110	28	160	Plasebo	UF, RU, N
Tasca	**1985**	**30**	**56**	**320**	**Plasebo**	**UF, N, semptomlar**
Reece	1986	80	84	320	Plasebo	UF, RU, semptomlar
Cukier	**1985**	**168**	**69**	**320**	Plasebo	RU, N, semptomlar
Pannuzio	1986	60	56	320	Depostat®	UF, PV, N, semptomlar
Carbin	**1990**	**55**	**84**	**80 + 80**	**Plasebo**	**UF, RV,** N, semptomlar
Mattei	1990	40	91	320	Plasebo	PV, RU, N, semptomlar
Iobelenz	**1992**	**60**	**35**	**300**	**Plasebo**	**UF**
Roveda	1994	30	28	640	Rektal	PV, RU, semptomlar
Descotes	**1995**	**215**	**28**	**320**	**Plasebo**	**UF,** N, semptomlar
Carrara	1996	1098	180	320	Plasebo, Finasterid	IPSS, QLS, SES, UF, RU, RV
Metzker	**1996**	**40**	**336**	**320 + 240**	**Plasebo**	**IPSS, UF, RU**
Sökeland	1997	543	336	320 + 240	Plasebo, Finasterid	IPSS, QLS, UF, PV, RU
Braeckman	**1997**	**238**	**84**	**320**	**Plasebo**	**UF, PV, RU**
Bauer	1999	101	168	320	Plasebo	IPSS, QLS, UF, PV
Bondarenko	2003	140	420	320 + 240	Tamsulosin	IPSS, QLS

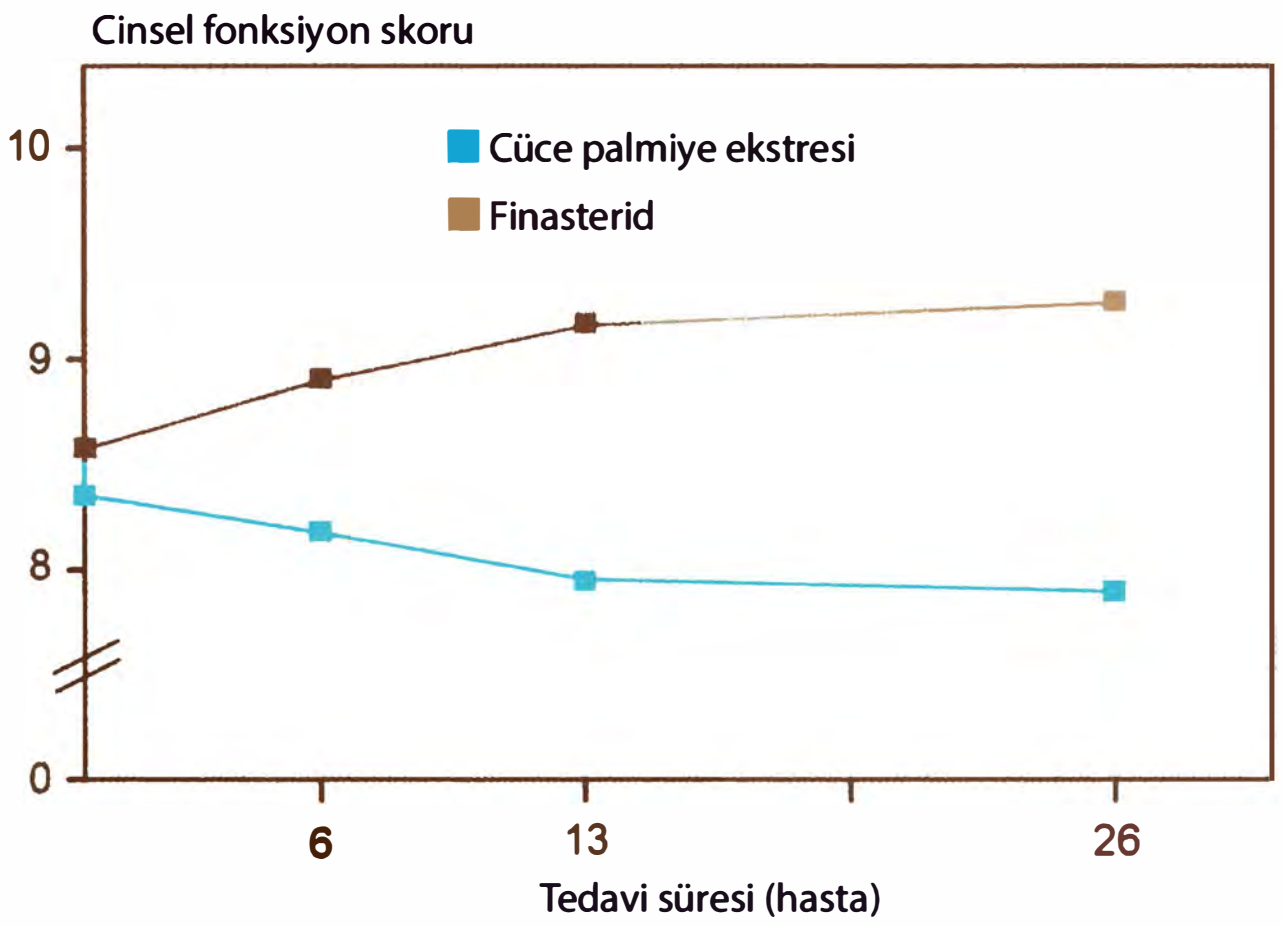
NOT: Metzger (1996), Sökeland (1997) ve Bondarenko (2003) cüce palmiye meyve ekstresi ile ısırgan kökü ekstresi kombinasyonu içeren ürün kullanmıştır. Carbin (1990) cüce palmiye meyve ekstresi ve balkabağı çekirdeği ekstresi kombinasyon ürününü test etmiştir. Referans tedavi dozları aşağıdaki şekildedir: Afrika eriği 100 mg ekstre/gün; Depostat® 200 mg/gün gestonoron i.m.; Rektal 640 mg/gün cüce palmiye ekstresi rektal yolla; Finasterid 5 mg/gün.
Kısaltmalar: IPSS = Uluslararası Prostat Semptom Skoru; **QLS** = Yaşam Kalitesi Skoru, **SFS** = Seksüel Fonksiyon Skoru; **N** = Noktüri; **UF** = İdrar akışı; **PV** = Prostat hacmi; **RU** = Artık idrar.

Ancak (cüce palmiye ekstreleri ile Finasterid arasında) bazı advers etkilerin görülme oranında dikkate değer farklılıklar tespit edilmiştir: ejakülasyon hacminde düşüş (5'e karşı 0), erektil disfonksiyon sıklığında artma (1'e karşı 7), eklem ağrısı (1'e karşı 5), baş ağrısı (2'ye karşı 6) ve gastrointestinal şikâyetlerde (10'a karşı 13) artış (Sökeland ve Albrecht, 1997). Başlangıç prostat hacminde, Finasterid ve ekstreler herhangi bir advers etki oluşturmamıştır (Sökeland, 2000).

Bir diğer prospektif, randomize, referans kontrollü ve çok merkezli çift kör çalışmada, cüce palmiye ve ısırgan ekstresi (PRO) içeren bir kombine ürünün etkisi Tamsulosin referans olarak kullanılarak semptomatik BPH'sı olan 140 hasta üzerinde ile karşılaştırılmıştır. 2 haftalık plasebo uygulamasının ardından 60 hafta boyunca günde 2 kere 1 kapsül PRO 160/120 mg (n=71) ya da 1 kapsül Tamsulosin (TAM, n=69) ile tedavi çift plasebo düzeninde devam ettirilmiştir. Sonuçlar IPSS ile değerlendirilmiştir. Tedavinin sonunda hastalar hafif semptomlar (IPSS skoru 7) sergiliyorlarsa bu sonuç tedaviye yanıt verdikleri şeklinde yorumlanmıştır. Bir diğer hedef parametre ise yaşam kalitesi (QoL) olarak belirlenmiştir.



Şekil 6.3. ▲ Tablo 6.3'te refere edilmiş olan çalışmada, 26 haftalık tedavi sırasında cüce palmiye ekstresi (553 hasta) ve Finasterid (545 hasta) kullanan hastalarda ortalama IPSS skorları ve idrar akışındaki artışlar görülmektedir (Carraro ve ark.,1996).



Şekil 6.4. ▲ Şekil 6.3 ile aynı çalışma, cinsel fonksiyon bozukluğu skorundaki değişimler (Carraro ve ark.,1996).

Tablo 6.4.

1098 BPH hastası üzerinde cüce palmiye ekstresi (320 mg/gün) ve Finasterit'in (5 mg/gün) etkinliğini karşılaştıran randomize çift kör çalışmaların sonuçları (Carraro ve ark., 1996).

Parametreler	Başlangıç	26. hafta	% Değişim	Grup karşılaştırması
IPSS				
Cüce palmiye ekstresi	**15.7**	**9.9***	**–37**	**n.s.**
Finasterid	**15.7**	**9.5***	**–39**	
Yaşam kalitesi				
Cüce palmiye ekstresi	3.63	2.25*	–38	n.s.
Finasterid	3.66	2.15*	–41	
Cinsel fonksiyon				
Cüce palmiye ekstresi	**8.4**	**7.9 n.s.**	**–6**	**p < 0.001**
Finasterid	**8.6**	**9.3****	**+9**	
En yüksek idrar akışı				
Cüce palmiye ekstresi	10.6	13.3*	+25	p < 0.05
Finasterid	10.8	14.0*	+30	
Ortalama idrar akışı				
Cüce palmiye ekstresi	**5.4**	**6.2***	**+15**	**n.s.**
Finasterid	**5.5**	**6.6***	**+20**	

NOT: IPSS, yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyon sonuçları skor olarak verilmiştir (düşük skor daha iyi sonuca işaret eder), idrar akışı ise mL/sn olarak ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: IPSS = Uluslararası Prostat Semptom Skoru,* = p<0.05, ** = p<0.01, **n.s.** = Anlamlı değil.

Tedavi için gönüllü olarak katılan 140 hastanın ortalama IPSS değerleri 60 haftalık tedavi süresi sonunda her iki grup için de başlangıç değerine göre 9 puanlık bir iyileşme göstermiştir. Çalışmanın sonunda (n=136), PRO hastalarının 22 tanesinde (%32.4) ve TAM hastalarının ise 19 tanesinde (%27.9) hafif semptomlar görülmüştür (p=0.03; noninferiorite testi, %10 limit). Yaşam kalitesi açısından, PRO grubu hastaları başlangıçtaki 3 değerine göre 2 puanlık bir iyileşme gösterirken TAM grubu hastalarında bu değer 4 iken 1 puanlık iyileşme olarak bildirilmiştir (ortalama değerler yönünden yorumlanmıştır). Advers etkiler, PRO grubuna kıyasla TAM grubunda daha sık gözlenmiştir (Bondarenko ve ark., 2003).

Cüce palmiye ekstresinin ve Finasterit'in etkisinin değerlendirildiği 18 kontrollü klinik çalışmayı içeren bir meta analizde, 4 ila 48 haftalık tedavi sürelerinde ekstrelerin terapötik etkilerinin plasebodan istatistiksel olarak anlamlı ve daha güçlü olduğu ve Finasterid ile de kıyaslanabilir ölçüde olduğu belirlenmiştir (Wilt ve ark., 1998, 2001). Yine aynı ekstrelerin (Permixon®, Pierre Fabre, Toulousse, Fransa) kullanıldığı 11 araştırmayı inceleyen bir diğer meta analizde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ekstre kullanan hastalarda maksimum idrar akışı üzerinde en iyi sonuçlar elde edilmişken noktüri sıklığında plaseboya kıyasla daha az belirgin bir değişim tespit edilmiştir (Boyle ve ark., 2000). Dozun gün içine dağılımı (sabah ve akşam 2 x 160 mg veya sadece sabah 320 mg ekstre) tedaviye verilen yanıtı etkilememiştir (Stepanov ve ark., 1999).

6.2.1.3 Tolerans

Cüce palmiye üzerine gerçekleştirilen iki meta analiz de bu bitkinin genel olarak güvenli olduğu ortaya konmuştur. Cüce palmiye ekstrelerinin advers etkileri genellikle hafif olarak

tespit edilmiştir ve plaseboya ile karşılaştırıldığında görülme oranı eşit düzeyde bulunmuştur. 18 klinik çalışmadaki katılımcı hasta sayısı 2939 olup yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkış oranı plasebo için %7, cüce palmiye ekstresi için %9.1 ve Finasterid için ise %11.2 olarak bildirilmiştir. Erektil disfonksiyon insidansı plasebo için %0.7, cüce palmiye ekstresi için %1.1, Finasterid için %4.9 olarak rapor edilmiştir. Gastrointestinal şikâyetler plasebo grubu hastaların %0.9'unda, cüce palmiye ekstresi kullanan hastaların %1.3'ünde ve Finasterid kullanan hastaların ise %1.5'inde gözlenmiştir (Wilt ve ark.,1998, 2001). 3 yıl süren bir prospektif çalışmada 435 hastadan 34 tanesi (%7), 46 adet hafif seyreden advers reaksiyon bildirmiş olup bunların yaklaşık üçte birinin gastrointestinal sistem şikayetleri olduğu görülmüştür. Ürolojik sistemle ilgili olarak, 9 hastanın 4'ünde prostat karsinoması, 3'ünde idrar yolu enfeksiyonu, 1'nde iktidarsızlık ve 1 vakada da ejakülasyon problemi advers reaksiyon olarak izlenmiştir (Bach, 1996). Bir vaka için, meningioma rezeksiyonu sırasında 53 yaşında bir erkekte ağır intraoperatif kanama görüldüğü bildirilmiştir. Operasyon öncesi yapılan testlerde koagülasyon parametrelerinin normal olduğu tespit edilmiştir. Ancak operasyon sonrası kanama süresi 21 dakikaya kadar uzamıştır. Hastanın bir süredir cüce palmiye ekstresi kullanıyor olmasının, ekstrenin siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle platelet birikimini olumsuz etkilediğini ve bu şekilde kanamaya neden olabildiği düşünülmüştür (Cheema ve ark., 2001).

Bugüne kadar cüce palmiye meyve ekstreleri üzerinde gerçekleştirilen neredeyse tüm araştırmalar Batı Avrupa'da (genellikle Fransa, Almanya ve İtalya) yürütülmüştür. Fakat geçtiğimiz birkaç yıl içinde ABD'de gerçekleştirilen bir araştırmaya dayalı olarak iki çalışma yayımlanmıştır. Plasebo kontrollü bir klinik çalışmada (Marks ve ark.,1999), BPH tanısı almış (45-85 yaşlarında) 44 erkek, prostat doku parametrelerinin başlangıç değerlerini belirlemek için prostat biyopsisine girmiştir. Bu erkeklere cüce palmiye meyve ekstresi (106 mg), ısırgan kökü ekstresi (50 mg), balkabağı çekirdeği yağı (160 mg), bioflavonoidler (33 mg) ve A vitamini (beta-karoten, 190 mg) içeren bir kombinasyon ürünü (Nutrilite, Buena Park, California, ABD) günde 3 kere verilmiştir. Cüce palmiye ekstresi içeren bu karışımı kullanan hastaların plaseboyla karşılaştırıldığında klinik parametrelerinde (örn., IPSS, idrar akışı, artık idrar hacmi, prostat hacmi) istatistiksel olarak ama anlamlı olmayan bir şekilde iyileşme gözlenmiştir. 6 ay sonra cüce palmiye karışımı grubu hastalarında prostat kasılmaları gözlenmiş, özellikle geçiş bölgesindeki epitelyal kasılmalar başlangıçta %17.8'den 6 ay sonunda %10.7'ye ulaşmıştır ($p<0.01$). Bu bulgu, diğer çalışmalarda klinik olarak anlamlı bulunan sonuçlar için de olası etki mekanizmasına ilişkin bir fikir oluşturmuştur. Cüce palmiye karışımına ilişkin ciddi bir advers etki gözlenmemiştir. Bu çalışma ile ilk kez bir cüce palmiye preparatının prostat dokusunu gerçekten küçültebileceği tespit edilmiştir.

Aynı araştırmacıların gerçekleştirdiği diğer bir klinik çalışma ile (Marks ve ark., 2001) cüce palmiye kombinasyonunun ve Finasterit'in prostat dokusundaki testosteron ve DHT düzeyleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yürütülen 3 ayrı klinik çalışmadan elde edilen toplam 244 biyopsi sonucunda alınmış prostat doku örneğinde androjen düzeyleri analiz edilmiştir. İlgili çalışmanın sonucunda kontrol ve Finasterid grubu hastalarının prostat dokuları karşılaştırıldığında, iğne biyopsisi ile elde edilen dokularda androjen değerleri – hem mutlak değerler hem de değişim yüzdesi olarak – daha önce prostat dokusundan cerrahi eksizyon tekniği kullanılarak elde edilen dokulardaki değerlerle benzer bulunmuştur. Araştırmacılar iğne biyopsisi ile elde edilen dokulardaki, androjen

seviyelerinin tespitinin daha kolay olduğunu ve bireysel hastalarda seri inceleme olanağı sunabildiğini bildirmişlerdir. Cüce palmiye karışımının randomize bir klinik çalışmada, prostat dokusundaki DHT düzeylerini az ama anlamlı seviyelerde azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuç, cüce palmiye karışımının 5-α-redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterdiği hipotezini desteklemiştir. Test edilen ürün BPH için kullanılan 3 bitkisel droğu içerdiğinden bu araştırmada gözlenen etkinin hangi drogdan kaynaklandığı ya da bu etkinin 3 droğun bir arada kullanılmasından dolayı additif veya sinerjistik bir etki oluşturup oluşturmadığı konusunda kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

Komisyon E'nin Ocak 1991 tarihli cüce palmiye monografında yapmış olduğu revizyonda cüce palmiye meyveleri kullanılarak hazırlanan preparatların "Evre I ve II bening prostat hiperplazisindeki işeme problemlerinde" endike olduğu ve önerilen günlük dozun 1-2 g ham drog ya da lipofilik çözücü ile ekstrakte edilmiş 320 mg ekstre olduğu ifade edilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Nadiren de olsa mide şikayetleri yan etki olarak bildirilmiştir. Cüce palmiye ekstrelerinin bilinen herhangi bir kontraendikasyonu bulunmamaktadır.

6.2.2 Isırgan Kökü

Isırgan (*Urtica dioica*), diüretik olarak ve eklem rahatsızlıklarındaki faydalarından dolayı ortaçağ bitkileri arasında bahsedilen, geleneksel bir tıbbi bitkidir. Isırgan kökü ve preparatları 1980'lerden beri benign prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanılmaktadır (Nöske, 1994). Isırgan kökü ile gerçekleştirilen tüm deneysel ve klinik çalışmalarda, genelde metanol ya da etanol gibi hidrofilik çözücüler kullanılarak %20-60 konsantrasyonlarda hazırlanmış sulu-alkollü ekstreler test edilmiştir. Bu ekstrelerin ana bileşikleri fitosteroller, triterpen asitler, lignanlar, polisakkaritler ve basit fenol bileşikleridir.

Pek çok deneysel farmakolojik çalışma (inceleyen Koch, 1995) ile ısırgan kökü ekstrelerinin aromataz ve 5α-redüktaz enzimlerini inhibe ettiği, cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin ile etkileştiği ve enflamatuar mediyatörler üzerinde çoklu inhibitör etkiler sergilediği bildirilmiştir (Hryb ve ark., 1995; Hartmann ve ark., 1996). Karragen nedenli sıçan pençe ödemi modelinde, ısırgan kökünün sulu ekstresinin zayıf antienflamatuar etki gösterdiği görülmüştür. Araştırmacılar bu antienflamatuar etkinin, ekstrenin asidik polisakkarit fraksiyonunun neden olduğunu öngörmüşlerdir (Wagner ve ark., 1994).

Isırgan kökü ekstresinin BPH hastaları üzerindeki pozitif etkilerinin, kısmen cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ile yarışmalı olarak yer değiştirmesinden kaynaklanabileceği öngörülmektedir (Schmidt, 1983). Ancak bu tür bir etki, terapötik dozlar için oldukça yüksek kabul edilebilecek ekstre konsantrasyonlarını (1-10 mg/mL) gerektirmektedir (Hryb,1995).

Isırgan kökü ekstresinin terapötik etkinliği ile ilgili olarak yayımlanmış 8 açık ve gözlemsel çalışmanın yanı sıra 4 adet plasebo kontrollü ve çift kör çalışma bulunmaktadır (Vontobel ve ark.,1985; Dathe ve Schmid,1987; Fischer ve Wilbert, 1992; Engelmann ve ark., 1996). 4 çalışmanın tamamında da ısırgan kökünün metanol-su ekstreleri kullanılmıştır (%20 hacim/hacim, 10 g. drogdan 1 g. kuru ekstre elde edilmiştir).

Vontobel ve arkadaşları (1985) çalışmalarını 50 BPH hastası üzerinde gerçekleştirmişlerdir (25 hasta ısırgan kökü ekstresi grubunda, 25 hasta ise plasebo grubunda). 9 hafta

süresince günlük doz 600 mg ekstre olacak şekilde uygulanmıştır. Araştırmacılar plasebo ile karşılaştırıldığında; SHBG'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş, idrar çıkışı (%44) ve maksimum idrar akışında (%9) istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlemişlerdir.

Dathe ve Schmid (1987) ise 4-6 haftalık bir süre boyunca toplam 79 hasta üzerinde çift kör bir klinik çalışma gerçekleştirmişlerdir. Hastalara, aynı ekstre Vontobel ve arkadaşları tarafından kullanılan dozda (600 mg/gün) verilmiştir. Hastaların BPH evreleri bildirilmemiştir. Tedaviye verilen yanıt idrar akış hızı ile ölçümlenmiş olup; plasebo uygulanan gruba kıyasla ekstre grubu hastalarının idrar akış hızında 2 mL/sn (%14) kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış elde edilmiştir.

Fischer ve Wilbert (1992) 40 BPH hastası ile gerçekleştirdiği bir klinik çalışmada, 4 haftalık plasebo uygulaması sonrasında hastaları rastgele bir şekilde 2 gruba ayırmış, bir gruba 24 hafta boyunca günlük 1200 mg ısırgan kökü ekstresi kullandırtmışlardır. Boyarski tarafından geliştirilmiş olan semptom skoru kullanılarak etkinlik değerlendirilmiştir. Laboratuvar ölçümleri gerçekleştirilmiş olup SHBG yöntemi değerlendirmeler içinde yer almıştır. Boyarski skorları kullanılarak ısırgan kökü ve plasebo grupları karşılaştırılmış ve 4 haftalık uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Isırgan kökü ekstresi kullanılan hastalarda SHBG'de de anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Engelmann ve arkadaşları (1996), 41 BPH hastasında sıvı ısırgan kökü ekstresini test etmiştir. Günlük doz yaklaşık 5-6 g ısırgan köküne eşdeğer olup 12 hafta süre ile çalışma devam etmiştir. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için IPSS, yaşam kalite skoru, maksimum idrar akış hızı ve artık idrar hacmi ölçüm sonuçları kullanılmıştır. Isırgan kökü ekstresi kullanan hastaların IPPS skoru 18.2'den 8.7'ye düşerken plasebo grubunda sadece 4.7 puanlık bir düşüş elde edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.002$). Yaşam kalitesi, idrar akış hızı ve artık idrar hacmi değerleri de ısırgan kökü ekstresi kullanan grupta daha iyi olup aradaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

6 ay boyunca günde 600-1200 mg ısırgan kökü ekstresi kullanan 4087 BPH hastasından sadece 35 tanesinde yan etki gözlenmiş olup bunlar; 33 gastrointestinal şikâyet (%0.65), 9 cilt alerjisi (%0.19) ve 2 de hiperhidroz (aşırı terleme) şikayetidir (Sonnenschein, 1987).

Komisyon E'nin ısırgan köküne ilişkin Ocak 1991 tarihli monograf revizyonunda, bu bitkinin "Evre I ve II benign prostat hiperplazisinde işeme zorluğu" için endike olduğu ve günlük ortalama 4 ila 6 g kullanılması gerektiğini rapor etmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Herhangi bir kontraendikasyon bildirilmemiştir. Yan etki olarak nadiren hafif gastrointestinal şikâyetler rapor edilmiştir.

6.2.3 Balkabağı Çekirdeği

Balkabağı (*Cucurbita pepo,* Cucurbitaceae familyası) çekirdeği uzun bir süredir geleneksel tıpta, özellikle güneydoğu Avrupa'da idrar kesesi irritasyonu ve BPH tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle yumuşak kabuklu türlerin kullanılması önerilmekte ve sadece bu türlere ait bilimsel veriler bulunmaktadır.

Tatlı ve yağlı bir lezzeti olan bu çekirdekler temel olarak linoleik asit (%64) olmak üzere yağ asitleri ve ayrıca bitkisel steroller, tokoferoller, karotenoidler ve mineraller içerir. Balkabağı çekirdeğinde terapötik etkinliği sağlayan bileşiklerin hangileri olduğu halen tespit edilmemiştir (Schilcher, 1987, 1992).

Balkabağı çekirdeği tıbbi amaçlarla farklı şekillerde kullanılmaktadır. En yaygın kullanımı çekirdeklerin bütün olarak ya da öğütülerek kullanımıdır. Ayrıca sıkma tekniği ile elde edilmiş yağlarından ve kuru ekstrelerinden de tedavide faydalanılmaktadır. İzole edilen ve balkabağı globülini olarak bilinen protein de genellikle kombinasyon ürünlerde yer almaktadır. Preparattan preparata değişen farmakolojik etkilerin nedeni bilinmemektedir (Koch, 1995).

Balkabağı çekirdeği ve bunların preparatlarının BPH tedavisindeki kullanımları tamamen gözlemsel ve deneysel bilgilere dayanmaktadır. Bir deneysel çalışmada balkabağı çekirdeğinde bulunan Δ-7 sterollerin, insan fibroblastlarındaki androjen reseptörlerinde DHT ile yer değiştirdiği rapor edilmiştir. Açık bir klinik çalışmada 6 BPH hastasına radikal prostatektomi yapılmadan 3 ve 4 gün önce balkabağından izole edilmiş sterol karışımı (90 mg) verilmiştir. Çıkarılan doku örnekleri incelendiğinde prostat dokusundaki DHT seviyelerindeki düşüşün kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Schilcher, 1987, 1992).

Randomize ve çift kör bir çalışmada, balkabağı çekirdeğinden hazırlanan etanol ekstresinin etkinlik ve toleransı 476 BPH hastası üzerinde test edilmiştir (233 hastaya ekstre, 243 hastaya ise plasebo verilmiştir). 12 hafta boyunca hastalar günde iki kere 500 mg ekstre içeren kapsül (günde 20 g balkabağı çekirdeğine eşdeğer) ve plasebo kullanmıştır. Etkinlik değerlendirmesinde IPSS (Bkz. Böl. 6.1.2.2) kullanılmış olup en az 5 puanlık düşüş tedaviye yanıt kriteri olarak tanımlanmıştır. 3 aylık uygulama sonrasında balkabağı grubundaki hastaların %65'i ve plasebo grubundaki hastaların %54'ü bu kriteri karşılamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.02$). 5 hastada balkabağı çekirdeği tedavisi ile ilişkilendirilebilecek advers olaylar gözlenmiştir; sıcak basması, baş ağrısı, mide ağrısı, gastrointestinal şikâyetler ve gut (Bach, 2000).

1985 tarihli Komisyon E monografında balkabağı çekirdeğinin "idrar kesesi irritasyonu, Evre I ve II benign prostat hiperplazisinde işeme sorunlarında" endike olduğu belirtilmiştir. Günlük ortalama doz 10 g dövülmüş çekirdek ve buna eşdeğer preparatlar olarak önerilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Bilinen yan etkisi ya da ilaç-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır.

6.2.4 Çim Polenleri

1994 yılında Komisyon E, BPH tedavisinde aktif içeriğinde %92 çavdar (*Secale cereale*), %5 çayır itkuyruğu (*Phleum pratense*) ve %3 mısır (*Zea mays*) polen ekstrelerini bulunduran bir preparatı önermiştir. Bitkiler su ve aseton karışımı ile ekstre edilmiş ve 2.5 g. bitkiden elde edilen ekstrenin 1 g elde edildiği bildirilmiştir. Bu ekstre pek çok farmakolojik çalışmada değerlendirilmiştir. Bir *in vitro* çalışmada, enflamatuar mediyatörler üzerinde doz bağımlı inhibitör etki gösterdiği ortaya konmuştur (Loschen ve Ebeling, 1991). Bir diğerinde ise prostat epitel hücre ve fibroblast kültürlerinde büyümeyi engelleyici etkileri tespit edilmiştir (Habib ve ark., 1992). Toksikolojik çalışmalarda, artan terapötik risk ya da mutajenik etkiye dair kanıta rastlanmamıştır.

Polen ekstresinin BPH'deki terapötik etkinliği Vahlensieck Evre II ve III hastaları üzerinde gerçekleştirilen 2 plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada incelenmiştir. Bunlardan ilki 6 merkezde toplam 103 hasta ile gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmadır. Ekstre 12

hafta boyunca günlük 138 mg dozda uygulanmıştır. Verilen yanıt, FDA tarafından önerilen işeme zorlukları (artık idrar hacmi, idrar akışı, elle muayene bulguları, hekim ve hasta tarafından yapılan genel değerlendirme) temelinde değerlendirilmiştir. Ekstre ve plasebo kullanan gruplardaki hastaların, noktüri (vakaların sırasıyla %69 ve %37'sinde, $p<0.005$) ve artık idrar hacim (sırasıyla 24 mL ve 4 mL düşüş) parametreleri karşılaştırıldığında her iki grup hasta için istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlendiği rapor edilmiştir (Becker ve Ebeling, 1988, 1991).

Diğer plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada 60 BPH hastası günlük 92 mg polen ekstresi eşdeğerini 6 ay boyunca kullanmıştır. İncelenen parametreler idrar akışı, idrar çıkışı, ultrasonla belirlenen artık idrar hacmi, transrektal palpasyonla belirlenen prostat boyutu ve klinik semptomlardır. 53 hastanın tedavi sonuçları analiz için tatmin edici bulunmuştur. Her iki gruba ait hastaların sonuçları kıyaslandığında toplam şikâyet skorunda (sırasıyla %69 ve %29, $p<0.01$), artık idrar ve prostat hacminde ekstrenin istatistiksel olarak anlamlı avantajlar oluşturduğu tespit edilmiştir. Gruplardan hiçbirinde idrar akışında anlamlı değişim yaşanmamıştır (Buck ve ark.,1990).

Topla 444 hasta içeren 4 çalışma (2 tanesi plasebo kontrollü) üzerinde gerçekleştirilen bir meta analizde idrar akışında değil ama sübjektif semptomlarda anlamlı iyileşme sağlandığı belirlenmiştir. Tüm çalışmalarda polen ekstrelerine karşı toleransın iyi düzeyde olduğu rapor edilmiştir (MacDonald ve ark., 2000).

Komisyon E bu tür bir araştırma için gerekli mevcut minimum standartları karşılayan iki plasebo kontrollü ve çift kör çalışmanın sonuçlarına dayalı olarak polen ekstresinin "Alken Evre I-II BPH nedenli işeme zorluklarında" endike olduğunu bildirmiştir. Günlük doz 2 ya da 3'e bölünerek kullanılan 80-120 mg ekstre şeklinde önerilmiştir. Yan etki olarak nadiren gastrointestinal şikâyetler ya da alerjik cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Herhangi bir kontrendikasyonu bulunmamaktadır. En az 3 aylık bir tedavi süreci önerilmektedir.

6.2.5 *Hypoxis rooperi* Fitosterolleri

Güney Afrika bitkisi olan *Hypoxis rooperi*'nin (Familya: Hypoxidaceae) yumrusu önce yerliler ve sonrasında da Avrupalı göçmenler tarafından idrar kesesi ve prostat rahatsızlıklarında doğal bir tedavi olarak kullanılmıştır. Bu bitkinin lipofilik çözücülerle ekstre edilmesiyle %10 oranında β-sitosterolin (bir sitosterol glikoziti) içeren β-sitosterol fraksiyonu elde edilir.

β-Sitosterol kimyasal yapısında kolesterol molekülünün iskeletini taşır ve kolesterolün bağırsaktaki emilimini etkiler, bu nedenle de hiperkolesteroleminin tedavisinde yararlıdır. Farmakolojik çalışmalar prostat dokusunun prostaglandin metabolizmasında etki gösteren sitosterolü bağlama eğiliminde olduğunu göstermiştir (Pegel ve Walker, 1984). β-sitosterolün yanı sıra β-sitosterolin de *H. rooperi* preparatlarının karakteristik bir bileşiği olarak kabul edilmektedir.

Plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışmada, β-sitosterolün, artık idrar hacmi ve idrar akışı üzerindeki yararlı etkileri bildirilmiştir (Ebbinghaus ve Baur, 1977). Bir diğer çift kör çalışmada ultrasonografi ile, prostatik adenomanın iç eko paterninde anlamlı iyileşme gözlenmiştir ve bu da β-sitosterol tarafından interstisyel ödemin azaltıldığı şeklinde yorumlanmıştır (Szutrely,1982).

Bir diğer plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada ise Uluslararası Benign Prostat Hiperplazisi Uzlaşma Konferansı'nın (Aso ve ark., 1993) test kriterleri 200 BPH hastasına uygulanmıştır. 6 aylık tedavi süresinde 96 hastaya sitosterol (60 mg/gün β-sitosterol) ve 91 hastaya da plasebo uygulanması değerlendirmeler için yeterli görülmüştür. Etkinlik, idrar akışı ve prostat hacminin yanı sıra modifiye edilmiş Boyarski semptom skoru (Boyarsky, 1977) kullanılarak değerlendirilmiştir. Semptom skoru ortalama sitosterol uygulanan grupta 6.7 puan iyileşirken plasebo grubunda bu değer 2.1 puan olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Gruplar arasında maksimum idrar akışı ve artık idrar hacmi açısından da anlamlı farklılık bulunmakla birlikte, prostat hacmi bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. 6 aylık uygulama süresince herhangi bir ciddi yan etki gözlenmemiştir (Berges ve ark., 1995). Bir diğer plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada ise 177 hastaya 24 haftalık bir süre boyunca günlük 130 mg sitosterol verilmiştir. Plasebo grubu ile kıyaslandığında sitosterol grubunda 3 hedef parametrenin tamamında (IPSS, yaşam kalitesi, artık idrar hacmi) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedilmiştir (Klippel ve ark., 1997).

Toplam 519 hasta ile yapılan 4 çift kör çalışma üzerinde gerçekleştirilen bir meta analizde plaseboya kıyasla IPSS skorundaki ortalama iyileşme 4.9 puan (%35), idrar akışındaki artış %34, artık idrar hacmindeki düşüş ise %24 olarak tespit edilmiştir (Wilt ve ark., 1999).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda kullanılan tıbbi preparatlar (Almanya'da hâlen satılan ürünler gibi) *H. rooperi* bitkisinden elde edilen orjinal ekstreler yerine izole β-sitosterol içermektedir. Ancak saf maddeler, bitkisel kaynaklı olsalar bile bu kitapta açıklandığı gibi ve genel olarak kabul edilen tanımıyla fitoterapide bitkisel ilaç olarak görülmemektedir. Klinik çalışmalarda gözlenen terapötik etkilere yapılan eleştiriler, günlük olarak gıdalarla alınan 150-300 mg sitosterolün ticari bitkisel ürünler için önerilen miktarın 2-10 katı olduğuna işaret etmektedir (Schmitz, 1998).

6.2.6 Afrika eriği

Afrika eriği ağacının kabuğu (*Prunus africana*, sinonimi *Pygeum africanum*) uzun bir süredir Güney ve Orta Afrika'da idrar kesesi ve idrar yolu rahatsızlıklarının tedavisinde geleneksel olarak kullanılmakta olup bölge halkı tarafından kabuk ince toz haline getirilmekte ve sütle karıştırılmaktadır. Afrika eriği, batı enlemlerde yetişen (kayısı, kiraz, badem, erik, armut, yaban eriği gibi) meyve ağaçları ile botanik olarak akraba olan, herdem yeşil bir ağaçtır. Afrika eriği ağacının kabuğundan elde edilen lipofilik ekstreler, terapötik etkiden sorumlu olabilecek en az 3 aktif bileşik grubu içerir: Fitosteroller (hem serbest hem de konjuge formda), pentasiklik terpenler ve ferulik asit esterleri (Hass ve ark., 1999). Lipofilik Afrika eriği ağacı kabuk ekstresinin düşük dozlarının sıçanlardan elde edilen prostat hücre homojenatlarında, 5α-redüktaz ve insan plasentasındaki aromataz enzimlerini inhibe ettiği ortaya konmuştur (Hartmann ve ark., 1996). Bir çalışmada Afrika eriği ekstresi (320 mg/gün) ile lipofilik cüce palmiye ekstresi ve plasebo karşılaştırılmıştır. 60 BPH hastasının yer aldığı çalışmada, uygulama 4 hafta sürmüştür. Etkinlik değerlendirmesinde spesifik klinik semptomlardaki iyileşme dikkate alınmıştır. Noktüri sıklığındaki iyileşme plasebo ile kıyaslandığında dikkat çekici olmakla birlikte Afrika eriği ekstresi ile cüce palmiye ekstresi arasında farklılık tespit edilememiştir (Mandressi ve ark.,1983). Kontrollü bir çift kör

çalışmada 134 BPH hastasında, lipofilik Afrika eriği ekstresi içeren bir kombine preparat ile hidrofilik ısırgan kökü (*Urtica*) ekstresi kullanılmıştır. Semptomların sayısında da artık idrar hacminde olduğu gibi anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir (Krzeski ve ark.,1993).

Toplam 1562 hasta içeren 18 randomize çalışma (17 tanesi çift kör) üzerinde bir meta analiz gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda Afrika eriği ekstresinin (bazı çalışmalarda diğer bitkisel ilaçlarla kombine halde) kullanılan doz aralığının günde 75 ile 200 mg arasında değiştiği bildirilmiştir. Çalışmaların ortalama süresi 64 gündür. Aynı ekstreyi kullanan 6 çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında noktüri sıklığında ortalama %19 düşüş, artık idrarda %24 düşüş ve idrar akışında %23 artış elde edilmiştir (Ishani ve ark., 2000).

Afrika eriği preparatları Komisyon E tarafından incelenmemiştir, çünkü Komisyon E'nin bitkisel ilaçların güvenlik ve etkinliğini değerlendirdiği 1978 ile 1994 yılları arasında, Afrika eriği içeren bitkisel ilaçlar Almanya'da satışa sunulmamıştır. Günümüzde Almanya'da satılan herhangi bir Afrika eriği ürünü bulunmamaktadır. Afrika eriği ekstreleri (özellikle de Afrika eriğini ısırgan kökü ve/veya cüce palmiye meyveleri ile kombine eden ürünler) BPH'ın tedavisi için İtalya, İsviçre ve Fransa'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ürünler gıda desteği olarak ABD'de de yaygın bir şekilde satılmaktadır.

6.3 Terapötik Önem

Bitkisel ilaç tedavileri Almanya'da idrar yolları rahatsızlıklarının tedavisinde sıklıkla reçete edilmekte, bitkilerden elde edilen ilaçlar çoğunlukla benign prostat hastalığı olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu preparatların sıvı içerikleri ya da spesifik farmakodinamik etkileriyle, enflamatuar idrar yolu hastalıklarının hafif seyreden formlarının semptomatik tedavisinde yararlı destekler olduğu düşünülmektedir. Ağrı, spazm ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için çok daha güçlü sentetik ilaçlar mevcuttur ve hekimlerin hangi ürünü tercih edeceklerine ilişkin bir karar vermeleri gerekmektedir. Ayrıca Bölüm 6.5'te listelenen bitkisel çayların herhangi birinin ürolojik hastalıkların tedavisinde etkin olduğuna dair mutlak bir bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle de bu çayların enflamatuar idrar yolu hastalıklarında destek olarak kullanımı sadece herhangi bir ilave risk içermedikleri durumda tercih edilebilmektedir. Bu sebeplerden dolayı çay tedavisinin ileri evre kardiyak ve renal yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Bu da Komisyon E'nin iki bitkinin (kökboya kökü ve dişotu meyvesi) kabul edilemez riskleri nedeniyle ürolojik endikasyonlar için onayını kaldırması adımını haklı çıkarmaktadır.

Almanya'da BPH tedavisinde bitkisel ilaçlar sentetik ilaçlara tercih edilir hale gelmiştir. BPH'nin tıbbi ya da cerrahi tedavisinin etkinliği değerlendirilirken ve spesifik bir tedavi türü seçilirken hekimin görevi, günümüzde ürodinamik çalışmaların da teyit ettiği üzere, tamamen obstrüktif semptomların objektif şekilde değerlendirilmesi ve teyit edilmesi oldukça zor olan sübjektif şikâyetlerle ilişkilendirilmesi gerçeği nedeniyle zorlaşmaktadır. Bu ikilemin üstesinden gelebilmek için pek çok çalışmada skorlama sistemleri ve derecelendirme ölçekleri geliştirilmiştir (Boyarsky, 1977; Aso ve ark., 1993). WHO tarafından önerilen Uluslararası Prostat Semptom Skorunun (IPSS) en etkili seçenek olduğu bitkisel prostat ilaçlarına ilişkin çalışmalarla kanıtlanmıştır (Wilt ve ark., 1998). Fakat, çalışmalar doğru şekilde tasarlanmış ve yürütülmüş olduğu zamanlarda bile, sonuçların %30 ila

60'ı plasebo etkileri ile ilişkili olabilmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı ve dikkate değer bir terapötik değişim elde edebilmek için test edilen terapötik maddenin en az %70 ila 80 düzeyinde bir iyileşme sağlaması gerekmektedir (Dreikorn ve ark., 1990). Ayrıca sübjektif semptomların değerlendirilmesi de terapinin ilk aylarında ciddi spontane değişikliklerden kaynaklanmaktadır ve geçerli bir değerlendirme yapabilmek için tedavi süresinin en az 6 ay, tercihen 12 ay olması gerekmektedir (Aso ve ark., 1993).

Evre I-III BPH'ta fitoterapötiklere dikkat çekici bir alternatif te sentetik ilaçlar, özellikle α-redüktaz inhibitörleri (örn., Finasterid) ya da α-adrenerjik antagonistlerdir (örn., Prazosin). Standart sentetik ilaçlarla gerçekleştirilen yakın dönemdeki çalışmalarda bitkisel prostat ilaçları ile yapılan tedavilerle karşılaştırma yapıldığında, terapötik etkinlikte dikkate değer bir farklılık tespit edilememiştir (Wilt ve ark.,1998, 2001). BPH için kullanılan bitkisel ilaçların toleransı sentetik ilaçlardan daha iyidir (özellikle de cüce palmiye ekstrelerinde ve cinsel fonksiyon bozuklukları söz konusu olduğunda). Günümüzde her iki ilaç grubu da BPH'ta sadece semptomatik tedavi sunabilmektedir. Bu iki grup sentetik ilaçla gerçekleştirilen tedavinin maliyetlerinin bitkisel ürünlerle yapılanlardan 3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (Mühlbauer ve Osswald, 2002). Bu sınırlayıcı koşullar, pek çok hekimin bitkisel prostat tedavilerini geliştirmedeki çabalarını açıklamaktadır. Muayenehane hekimlerinin bu uygulamaları her zaman ortodoks tıpta eleştirilerin hedefinde yer almıştır (Dreikorn ve ark., 1990, 1995, 2002; Mühlbauer ve Osswald, 2002). Bu tutumun sebebi, fitoterapötiklerin tanım ve kompozisyonu, aktif bileşikleri ve etki mekanizmalarından duyulan derin rahatsızlıktan çok güvenlik ve etkinliklerinin kanıtlanmasına duyulan ihtiyaçtır. Ayrıca hastaların ilaç bedellerini kendi ceplerinden ödedikleri durumlarda da hekimler tarafından bitkisel tedaviler önerilmektedir (Dreikorn, 2002), zaten bitkisel ilaçların çoğu sağlık sigortalarınca kapsam dâhiline alınmamaktadır. BPH'de bitkisel ilaçların kullanımına karşıt olan bu argümanlar BPH ile ilişkili şikâyetlerin tedavisinde sentetik ilaçların önemine ilişkin bir eleştiri barındırmamaktadır. Bu çelişki dikkate alındığında aile hekiminin rehberliğinde elde edilen tedavi yanıtının hangi kısmının tam olarak modern konvansiyonel ilaçların farmakolojisine atfedilebileceği ve bu minör terapötik bileşenin hem hastalar hem de sigorta şirketleri (konvansiyonel ilaçların maliyetlerini karşılayan ama bitkisel ilaçlar için ödeme yapmayanlar) için olumsuz yan etkiler ve daha yüksek maliyetleri ne derece haklı çıkarabileceği konusunda sorular ortaya çıkmaktadır.

6.4 Çay Dışındaki Diğer İlaçlar

2003 tarihli Rote Liste'de enflamatuar idrar yolu hastalıklarına yönelik bitkisel ilaçlar; "idrar yolu enfeksiyonunda kullanılan terapötik ajanlar" ve "ürolitiyazis ilaçları" başlıkları altında listelenmektedir. Bu endikasyonlar için tek bitki içeren toplam 23 ürün listelenmiş olup bunlardan 14 tanesi altınbaşak ekstresi, 5 tanesi ayı üzümü yaprağı ekstresi, 2 tanesi Java çayı yaprağı ekstresi ve birer tanesi de huş yaprağı ve kırkkilitotu ekstresi içermektedir. Bu hastalıkta sıvı alımının çok önemli olduğu dikkate alındığında (Bkz. Böl. 6.1), ekstre temelli ürünler yerine çay preparatları (Bkz. Böl. 6.5) önerilmektedir.

Benign prostat hiperplazisinin tedavisi için 2003 tarihli Rote Liste'de "Miktürasyon ilaçları" ve "prostat ilaçları" başlıkları altında tek bitki içeren 46 ürün bulunmaktadır. Bu

ürünlerden 15 tanesi cüce palmiye meyvesi, 17 tanesi ısırgan kökü, 11 tanesi balkabağı çekirdeği, 2 tanesi çim poleni ve 1 tanesi de *Hypoxis rooperi*/sitosterol içermektedir. Ayrıca Almanya'da en sık reçete edilen 100 bitkisel ürün listesinde (Bkz. EK) enflamatuar idrar yolu hastalıkları için 2, benign prostat hiperplazisi için de 2 kombine ürün bulunmaktadır.

6.5 İdrar Kesesi ve Böbrek Rahatsızlıkları için Çaylar

Tablo 6.1'de yer alanlar da dâhil olmak üzere 100'ün üzerinde tıbbi bitkinin, infüzyon ya da dekoksiyon şeklinde uygulandığında, idrar akışını arttırdığı söylenmektedir. Çayın lezzetli olması için hastanın düzenli aralıklarla tıbbi çayı taze olarak hazırlaması gerekmektedir. İnfüzyonlar siyah ya da yeşil çay, mate çayı, ya da bamya çiçeği (hibiskus, karkade) ile hazırlanabilir ya da mineralli su ile sıvı takviyesi yapılabilir.

Hassas mideye sahip hastalar yüksek tanen içeren (ayı üzümü yaprakları dâhil) çayları tüketirken tolere etmekte zorlanabilirler.

Önerilen çay formülasyonları. Bu çaylar antibakteriyel ve/veya diüretik etkileri olduğu bilinen bitkilerle hazırlanır. Çay karışımlarının görünümünü daha çekici kılmak ya da infüzyonun tadını geliştirmek için idrar kesesi ve idrar çaylarına düzeltici olarak aşağıdakilerden biri ya da birkaçı eklenir (aynısefa çiçeği, kuşburnu, rezene, nane yaprağı ve meyan kökü).

Önerilen Formülasyonlar

Not: Alman Standartları İdaresi'nin (German Standard Registration) hükümleri ürolojik çaylardaki karakteristik aktif drogların (temel ve yardımcı) ve düzeltici (aroma vericiler ve dolgu drogları) maddelerin sayısal olarak oranlarını belirlemektedir. Toplam aroma düzeltici içeriği %30'u, düzelticilerden herhangi birisi %5'i geçemez.

Genel Bilgiler

Hazırlama ve kullanım: 2-3 tatlı kaşığı çay karışımı üzerine kaynar su (yaklaşık 150 mL) dökün, kapağını kapatın ve yaklaşık 10 dakika demleyin. Süzerek servis edin. Her kullanım için çayı taze demleyin.

Hasta talimatları: Öğünler arasında günde 3 ya da 4 sefer birer fincan için.

Alman Reçete Formül İndeksindeki Ürolojik Çay

Rx	Mate yaprağı	10.0
	Java çayı	10.0
	Ayı üzümü yaprağı	20.0
	Meksika fasulyesi meyve kabuğu	20.0
	Kırkkilitotu tomurcukları	20.0
	Huş yaprağı	20.0
	Talimatlar (yukarıda)	

İsveç Farmakopesindeki İdrar Kesesi Çayı 6

Rx	Ayı üzümü yaprağı	40.0
	Huş yaprağı	20.0
	Meyan kökü	25.0
	Ayrıkotu köksapı	15.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Avusturya Farmakopesindeki Ürolojik Çay

Rx	Ayı üzümü yaprağı	35.0
	Huş yaprağı	30.0
	Atyaran	35.0

Alman Standartları İdaresi'nin İdrar Kesesi ve Böbrek Çayı Tarifi I

Rx	Huş yaprağı	
	Ayrıkotu köksapı	
	Büyük altınbaşak	
	Kayışkıran kökü	
	Meyan kökü	Her birinden eşit miktar alarak 100.0'e tamamla

Alman Standartları İdaresi'nin İdrar Kesesi ve Böbrek Çayı Tarifi II

Rx	Ayı üzümü yaprağı	35.0
	Huş yaprağı	20.0
	Meksika fasülyesi meyve kabuğu	20.0
	Kırkkilitotu	15.0
	Isırgan	5.0
	Meyan kökü	5.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları İdaresi'nin İdrar Kesesi ve Böbrek Çayı Tarifi III

Rx	Huş yaprağı	20.0
	Büyük altınbaşak	20.0
	Kayışkıran kökü	20.0
	Kırkkilitotu	20.0
	Rezene tohumu	5.0
	Meyan kökü	5.0
	Kuşburnu	5.0
	Aynısefa çiçeği	5.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları İdaresi'nin İdrar Kesesi ve Böbrek Çayı Tarifi III

Rx	Huş yaprağı	20.0
	Büyük altınbaşak	20.0
	Kayışkıran kökü	20.0
	Java çayı	30.0
	İngiliz nanesi yaprağı	5.0
	Kırmızı sandal ağacı	5.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Alman Standartları İdaresi'nin İdrar Kesesi ve Böbrek Çayı Tarifi IV

Rx	Ayı üzümü yaprağı	35.0
	Meksika fasülyesi meyva kabuğu	20.0
	Büyük altınbaşak	25.0
	Java çayı	20.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Pahlow'un İdrar Kesesi ve Böbrek Çayı Tarifi

Rx	Karahindiba kökü ve bitkisi	30.0
	Kırkkilitotu	20.0
	Kayışkıran kökü	20.0
	Huş yaprağı	20.0
	Altınbaşak	20.0
	Talimatlar (yukarıda).	

W. Zimmermann'ın İdrar Kesesi Çayı Tarifi

Rx	Hatmi yaprağı	10.0
	Ayı üzümü yaprağı	20.0
	Mavişot *(Veronica)*	20.0
	Adaçayı yaprağı	20.0
	Kırkkilitotu	30.0
	Talimatlar (yukarıda).	

W. Zimmermann'ın Diüretik Çay Tarifi

Rx	Süpürge çalısı *(Calluna vulgaris)*	20.0
	Meksika fasulyesi tohum kabuğu	10.0
	Yaban kerevizi kökü	10.0
	Maydanoz meyvesi	20.0
	Kırkkilitotu	20.0
	Büyük altınbaşak	10.0
	Şerbetçiotu	10.0
	Talimatlar (yukarıda).	

Kaynakça

Aso Y, Boccon-Gibob L, Brendler CB, et al. (1993) Clinical research criteria. In: Cockett AT, Aso Y, Chatelain C, Denis L, Griffith K, Murphy G (eds) Proceedings of the Second International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris, SCI: 345-355.

Bach D (2000) Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. Urologe 40: 437-43.

Bach D, Ebeling L (1996) Long-term drug treatment of benign prostatic hyperplasia - results of a prospective 3-year multicenter study using Sabal extract IDS 89. Phytomedicine 3:105-111.1.

Bach D, Schmitt M, Ebeling L (1996) Phytopharmaceutical and synthetic agents in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Phytomedicine 3:309-313.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK (1992) Measurement Committee of the American Urological Association: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 148:1549-1557.

Becker H, Ebeling L (1988) Konservative Therapie der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH) mit Cernilton - Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. Urologe [B] 28:301.

Becker H., Ebeling L. (1991): Phytotherapie der BPH mit Cernilton - Ergebnisse einer kontrollierten Verlaufsstudie. Urologe [B] 31:113.

Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge Th (1995) Randomised, placebo-controlled, doubleblind clinical trial of ß-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Lancet 345: 1529-1532.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, www.herbalgram.org.

Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C (2000) Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 55:533-9.

Bondarenko B, Walther C, Schläfke S, Engelmann U (2003) Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von PRO 160/120 (Kombination aus Sabalfrüchten und Brennesselwurzel und Tamsulosin bei Patienten mit LUTS - Eine placebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie. Phytomedicine, in press

Boyarsky S (1977) Guidelines for investigation of benign prostatic hypertrophy. Trans Am Assoc Gen Urin Surg 68: 29-32.

Bucher K (1951) Über ein antispastisches Prinzip in Petasites officinalis Moendi. Arch Exp Path Pharmacol 213: 69.

Buck AC, Cox R, Rees RWM, Ebeling L, John A (1990) Treatment of Outflow Tract Obstruction due to Benign Prostatic Hyperplasia with the Pollen-Extract "Cernilton". A Double-blind, Placebo-controlled Study. Br J Urol 66: 398.

Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P (1996) Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. The Prostate 29: 231-240.

Casarosa C, Cosci M, 0 di Coscio, Fratta M (1988) Lack of effects of a lyposterolic extract of Serenoa repens on plasma levels of testosterone, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. Clin Ther 10: 5.

Cheema P, El-Mefty 0, Jazieh AR (2001) Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of saw palmetto herb: a case report and review of literature. J Intern Med 250:167-9.

Coppenolle FV, Bourhis XL, Carpentier F et al. (2000) Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on rat prostate hyperplasia induced by hyperpro-lactinemia: comparison with finasteride. Prostate 43: 49-58.

Costello LC, Franklin RB (1994) Effect of prolactin on the prostate. Prostate 24:162-6.

Dathe G, Schmid H (1987) Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Doppelblindstudie mit Extraktum Radicis Uricae (ERU). Urologe [B] 27: 223-226.

Dreikorn K (2002) The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. World J Urol 19: 426-35.

Dreikorn K, Richter R, Schönhöfer PS (1990) Konservative, nicht-hormonelle Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Urologe [A] 29: 8-16.

Dreikorn K, Schönhöfer PS (1995) Stellenwert der Phytopharmaka bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Urologe 34:119-29.

Ebbinghaus KD, Baur MP (1977) Ergebnisse einer Doppelblindstudie über die Wirksamkeit eines Medikaments zur konservativen Behandlung des Prostata-Adenoms. Z Allg Med 53:1054-1058.

Ekman P (1989) BPH epidemiology and risk factors. Prostate (Suppl 2): 3-31.

Engelmann U, Boos G, Kreis H (1996) Therapie der benignen Prostatahyperplasie mit Bazoton Liquidum. Urologe [B] 36: 287-291.

Fischer M, Wilbert D (1992) Wirkprüfung eines Phytopharmakons zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). In: Rutishauser G (ed) Benigne Prostatahyperplasie III / 3. Klinisch-Experimentelle Konferenz zu Fragen der Benignen Prostatahyperplase. W. Zuck-schwerdt Verlag: 79-84.

Flanigan RD, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RD (1998) Five-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 160:12-16.

Frohne D (1986) Arctostaphylos uva-ursi: Die Bärentraube. Z Phytother 7: 45.

Habib FK (1992) Die Regulierung des Prostatawachstums in Kultur mit dem Pollenextrakt Cernitin T60 und die Wirkung der Substanz auf die Verteilung von EGF im Gewebe. In: Vahlensieck W, Rutishauser G (Hrsg) Benigne Prostatopathien. Thieme, Stuttgart: 120.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (eds) (1994) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5th Ed., Vol. 6, Drogen P-Z. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York: 680-687.

Harnischfeger G, Stolze H (1989) Serenoa repens - Die Sägezahnpalme. Z Phytother 10: 71-76.

Hartmann RW, Mark M, Soldati F (1996) Inhibition of 5 a-reductase and aromatase by PHL-00 801 (Prostatonin), a combination of PY 102 (Pygeum africanum) and UR 102 (Urtica dioica) extracts. Phytomedicine 3:121-128.

Hass MA, Nowak DM, Leonova E, Levin RM, Longhurst PA (1999) Identification of components of Prunus africana extract that inhibit lipid peroxidation. Phytomedicine 6:379-388.

Hryb DJ, Khan MS, Romas NA, Rosner W (1995) The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (Urtica dioica) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. Planta Med 61:31-32.

Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ (2000) *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. Am J Med 109: 654-64.

Jepson RG, Mihaljewic L (2000) Cranberries for preventing urinary tract infections. The Conchrane Library 2000; 1; 1-13.

Klippel KJ, Hiltl DM, Schipp B (1997) A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rb-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Brit J Urol 80:427-432.

Koch E (1995) Pharmakologie und Wirkmechanismen von Extrakten aus Sabalfrücten (Sabal fructus), Brennesselwurzeln (Urticae radix) und Kürbissamen (Cucurbitae peponis semen) bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 57-79-

Kontiokari T, Sundquist K, Nuutinen M et al. (2001) Randomized trial of cranberry-lignonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in woman. BMJ 322:1571-3-

Krzeski T, Kaz_ M, Borkowski A, Witeska A, Kuczera J (1993) Comparison of efficacy and tolerance of two dosages of a combined preparation of extracts of stinging nettle root (UR 102) and Pygeum africanum (PY 102): a double-blind study in 134 patients with benign prostatic hyperplasia. Clinical Therapeutics 15:1011-1020.

Ljunghall S, Fellström B, Johansson G (1988) Prevention of renal stones by a high fluid intake? Eur Urol 14:381-385.

Loschen G, Ebeling L (1991) Hemmung der Arachidonsäure-Kaskade durch einen Extrakt aus Roggenpollen. Arzneim Forsch/Drug Res. 41 (I) 2:162.

MacDonald R, Ishani A, Rutks I et al. (2000) A systematic review of cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 85: 836-41.

Mandressi S, Tarallo U, Maggioni A (1983) Terapia medica dell'adenoma prostatico: confronto della efficacia dell'estratto di Serenoa repens (Permixon) versus l'estratto di Pigeum Africanum e placebo: Valutazione in doppio cieco. Urologia 50:752-8.

Marks LS, Partin AW, Epstein JI, et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. / *Urol.* 2000 May; 163(5): 1451-6.

Marks LS, Hess, DL, Dorey FJ, Macairan ML, Santos PBC, Tyler VE. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: Use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. Urology 2001; 57:999-1005.

Metzker H, Kieser M, Hölscher U (1996) Wirksamkeit eines Sabal-Urtica-Kombinationspräparates bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Urologe (B) 36:292-300.

Mühlbauer B, Osswald H (2002) Urologica. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungsreport 2002. Springer Berlin Heidelberg New York, S. 734-41.

Nahrstedt A (1993) Pflanzliche Urologica - eine kritische Übersicht. Pharm Z138:1439-1450.

Nevalainen MT, Valve EM, Ingleton PM et al. (1997) Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate. J Clin Invest 99: 618-27.

Nickel JC (1998) Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25 month study. Brit J Urol 81: 383-7.

Niederprüm HJ, Schweikert HU, Zänker KS (1994) Testosterone 5a-reductase inhibition by free fatty acids from Sabal serrulata fruits. Phytomedicine 1:127-133.

Nöske HD (1994) Die Effektivität pflanzlicher Prostatamittel am Beispiel von Brennesselwurzelextrakt. ÄrzteZ Naturheilverfahren 35 (1): 18-27.

Pegel KH, Walker H (1984) Neue Aspekte zur benignen Prostatahyperplasie (BHP). Die Rolle der Leukotriene und Prostaglandine bei der Entstehung sowie bei der konservativen Therapie der durch sie verursachten Symptome. Extr Urologica 7 (Suppl 1): 91-104.

Plosker GL, Brogden RN (1996) *Serenoa repens* (Permixon®). Drugs & Aging 9: 379-91.

Rhodes L, Primka RL, Berman Ch, Vergult F, Gabriel M, Pierre-Malice M, Gibelin B (1993) Comparison of finasteride (Proscar), a 5a reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 50 reductase inhibition. Prostate 22: 43-51.

Schilcher H (1987 a) Pflanzliche Diuretika. Urologe [B] 27: 215-222; (19877 b) Möglichkeiten und Grenzen der Phytotherapie am Beispiel pflanzlicher Urologika. Urologe [B] 27: 316-319.

Schilcher H (Hrsg) (1992) Phytotherapie in der Urologie. Hippokrates Verlag Stuttgart.

Schmidt K (1983) Die Wirkung eines Radix Urticae-Extrakts und einzelner Nebenextrakte auf das SHGB des Blutplasmas bei der benignen Prostatahyperplasie. Fortschr Med 101: 713-716.

Schmitz W (1998) Urologika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report '98. Springer Verlag: 534-537-

Siegers JP, Bodinet C, Syed AS, Siegers CP (2003) Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. Phytomedicine 10: 58-60.

Sökeland J (1987) Urologie. Thieme, Stuttgart: 258,260.

Sökeland J (2000) Combined sabal and Urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. BJU International 86: 439-442.

Sökeland J, Albrecht J (1997) Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Stad. I bis II nach Alken). Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit in einer einjährigen Doppelblindstudie. Urologe (A) 36: 327-333.

Sonnenschein R (1987) Untersuchung der Wirksamkeit eines prostatotropen Phytotherapeutikums (Urtica plus) bei benigner Prostatahyperplasie und Prostatitis - eine prospektive multizentrische Studie. Urologe [B] 27: 232-237.

Stepanov VN, Siniakova LA, Sarrazin B, Raynaud JP (1999) Efficacy and tolerability of the lipi-dosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) in benign prostatic hyperplasia: a doubleblind comparison of two dosage regimens. Advances in Therapy 16: 231-41.

Szutrely HP (1982) Änderung der Echostruktur des Prostataadenoms unter medikamentöser Therapie. Med Klin 77: 42-46.

Vahlensiek W (1985) Konservative Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Therapiewoche 35: 4031-4040.

Veit M (1994) Probleme bei der Bewertung pflanzlicher Diuretika. Z Phytother 16: 331-341.

Vontobel HP, Herzog R, Rutishauser G, Kres H (1985) Ergebnisse einer Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von ERU-Kapseln in der konservativen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Urologe [A] 24: 49.51.

Wagner H, Willer F, Samtleben R, Boos G (1994) Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (Urtica dioica) roots. Phytomedicine 1: 213-224.

Wilt TJ, Isahni A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C (1998) Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. A systematic review. JAMA 280:1604-1609.

JİNEKOLOJİK HASTALIKLARDA BİTKİSEL İLAÇLAR

7

Çeviren:
Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ

Bitkisel ilaçlar, menstrüel düzensizliklerin, premenstrüal sendrom (PMS), dismenore ve menopoz şikayetlerinin tedavisinde konvansiyonel ilaçların etkili olmadığı veya hasta tarafından reddedildiği durumlarda kullanılır. İki tıbbi bitki jinekolojik şikâyetlerde reçete edilme sıklığı ile ön plana çıkmaktadır: Hayıt (temel olarak PMS için kullanılır) ve siyah kohoş köksapı (temel olarak menopoz şikayetlerinde kullanılmaktadır) (Schwabe ve Rabe, 1998). Tablo 7.1'de Alman Komisyon E tarafından jinekolojik endikasyonlar için önerilen diğer dört bitki görülmektedir. Görülebileceği üzere, jinekolojik hastalıklar için önerilen bitkisel ilaçların doz aralığı (Tablo 7.1'de üçüncü kolon) diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkisel ilaçlar ile kıyaslandığında daha yüksektir. Bu dozların bazıları, bir fincan tıbbi çaydan alınandan (tek doz olarak kullanılan 1-4 g kurutulmuş bitkisel drog) çok daha düşüktür. Bu bitkisel ilaçların doz bağımlı aktivitesi ve etkinliğini incelemek için farmakolojik ve klinik araştırmalar yapılmalıdır.

Tarihsel olarak jinekolojik problemlerde kullanılan bitkisel ilaçların çoğu "emenagoglar" olarak sınıflandırılmışlardır. Hipokrat, menstrüasyona neden olan veya menstrüal akışı arttırdığı bilinen birkaç tıbbi bitkiden bahsetmiştir. Antik çağlarda düzenli menstrüasyon görmenin sağlığın korunmasında önemli olduğu ve menstrüal kanamanın olmaması veya düzensizliğinin pek çok hastalığın belirtisi olduğu düşünülmüştür. Klasik emanagog droglar; lokal olarak tahriş eden uçucu yağlar ve birkaç katartik etkili tıbbi bitkidir. Günümüzde mevcut östrojen ve progesteron preparatları sayesinde artık bu endikasyon için bitkisel ilaçların kullanılmasına gerek kalmamıştır. Hatta pek çok bitkisel ilacın kullanılmasının bazı durumlar (tespit edilmemiş bir gebelikte düşük gibi) için kontrendikasyon yarattığı görülmüştür.

Bitkisel ilaçlar, menstrüal kanamanın başlamasından birkaç gün önce yaygın görülen bir semptom olan PMS'de yararlı olmaya devam etmektedir. Pek çok kadın genellikle menstrüasyonun başlangıcı ile gelişen bir dizi fiziksel ve davranışsal semptom yaşar. Fiziksel semptomlar genellikle konjestiftir. Bu semptomlar, ağrılı meme şişkinliği ve gerginlik (mastodini), abdominal şişkinlik ve kabızlık gibi şikayetler ve tipik olarak eklemleri, göz çevresini ve elleri kapsayan ödemden oluşmaktadır. Davranışsal semptomlar da PMS'nin yaygın bir özelliğidir.

Tablo 7.1.
Jinekolojik rahatsızlıklardarı için kullanılan tıbbi bitkiler

Bitkiler	Endikasyonlar*	Günlük doz*
Siyah kohoş (Cimicifugae racemosae rhizoma)	Premenstrüal, dismenore ve menopozla ilişkili nörootonomik şikayetler	40 mg
Kurtayağı (Lycopi herba)	Meme ağrısı ve gerginliği; nörootonomik rahatsızlıklarla ile beraber hafif seyreden hipertiroidizm	0.02-2g
Hayıt (Agni **casti fructus)**	**Anormal sıklıkta** menstrual kanama, **premenstrual** şikayetler, mastodini	30-40 mg
Çobançantası (Capsella bursa-pastoris)	Hafif menoraji ve metrorajinin semptomatik tedavisinde	5-15 g
Kaz parmakotu (Potentillae anserinae herba)	**Hafif dismenore şikayetleri**	**4 g**
Civanperçemi (Achillae millefolii herba)	Gerçek pelvisi kapsayan psikootonomik kökenli ağrılı spastik durumlarda oturma banyoları olarak	20 litre su için 100 g

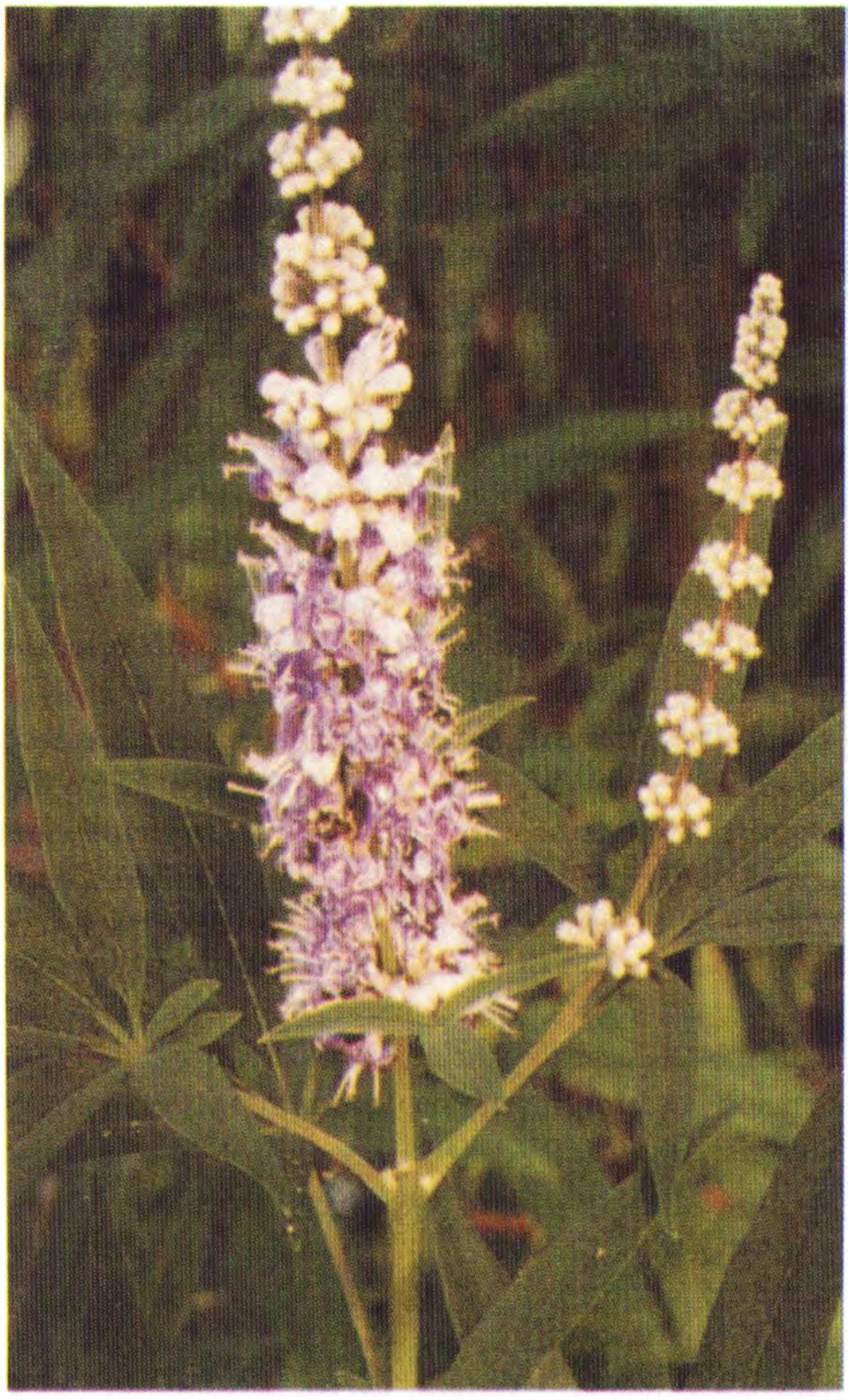
*Komisyon E monografından alınmış bilgilerdir

PMS'deki meme şikayetlerinin temelinde gizli bir hiperprolaktinemi olduğu düşünülmüştür (Halbreich ve ark., 1976; Schneider ve Bohnet, 1981). Stresle birlikte azalan östradiol ve progesteron seviyeleri, hipofiz salgısının artmasına neden olabilir, bu hipotez hayıt ve diğer bitkisel preparatların etkinliğini doğrulamak için deneysel bir yaklaşımda bulunulmasına neden olmuştur (Wuttke ve ark., 1995).

Yaklaşık 50 yaş civarında gelişen ovaryum fonksiyonunun azalması menopoz sendromu olarak adlandırılan bir dizi fiziksel ve psikolojik şikâyet şeklinde tanımlanmaktadır. En yaygın ve karakteristik semptom sıcak basmasıdır ve etkilenen kadınların yaklaşık dörtte üçünde görülür. Kadınlarının yaklaşık %50'si aynı zamanda gerginlik, asabiyet, uyku hali ya da depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklar yaşar (Bates, 1981). Menopoz şikayetleri, azalan hormon üretiminin bir sonucu olduğu için hormon replasmanı tedavisi etkili olabilir fakat pek çok kadının istemeyeceği farklı riskler ve yan etkilere sebep olabilir. Ilımlı etki gösteren ilaçlar ile tamamlayıcı bir tedavi gereksinimi, jinekolojik bitkisel ilaçlar için ikinci önemli endikasyonun temelini oluşturmaktadır: Menopoz şikayetleri.

7.1. Hayıt

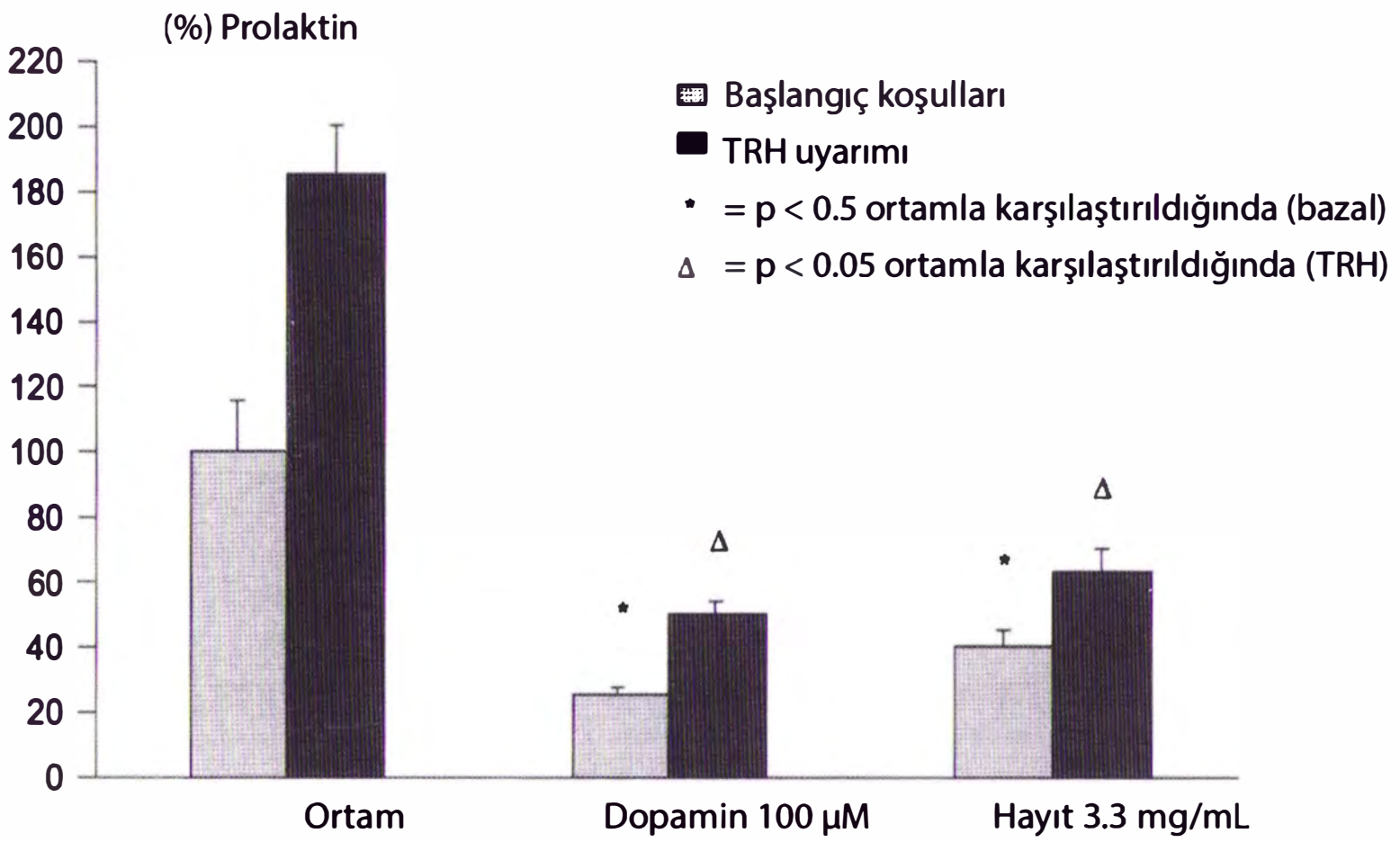
Bu drog, Akdeniz bölgcsindc doğal olarak yctişen Verbenaceae familyasından bir ağaççık olan *Vitex agnus-castus*'un (hayıt) (Şek. 7.1) kurutulmuş olgun meyveleridir. Sert, gri ve yuvarlak şekilli meyveleri ortalama 0.5 cm büyüklüğünde olup 4 tohum taşır. Aromatik bir kokusu ve keskin, hafif acımsı bir tadı vardır. Hayıt yaklaşık % 5 oranında uçucu yağın yanı sıra iridoit glikozitlerinden agnuzit ve okubin'i içerir. Bitkinin etki ve etkinliğinden sorumlu olan içeriğinin bir kısmının bisiklik diterpen türevleri olduğu belirlenmiştir.



Şekil 7.1. ◀ Hayıt Bitkisi
(Vitex agnus-castus)

Yunanlı Hekim Dioscorides yaklaşık 2000 yıl kadar önce hayıt bitkisinden tıbbi bir bitki olarak bahsetmiştir. Latince adı olan *agnus castus* (iffetli kimse), içecek olarak kullanıldığında cinsel arzuyu azaltan tohumlarının özelliğine atıfta bulunur. Bu bitki Orta çağda rahiplere bekâret yeminlerini tutmalarında yardımcı olmuş, bu nedenle de "keşiş biberi" ismi kullanılmıştır.

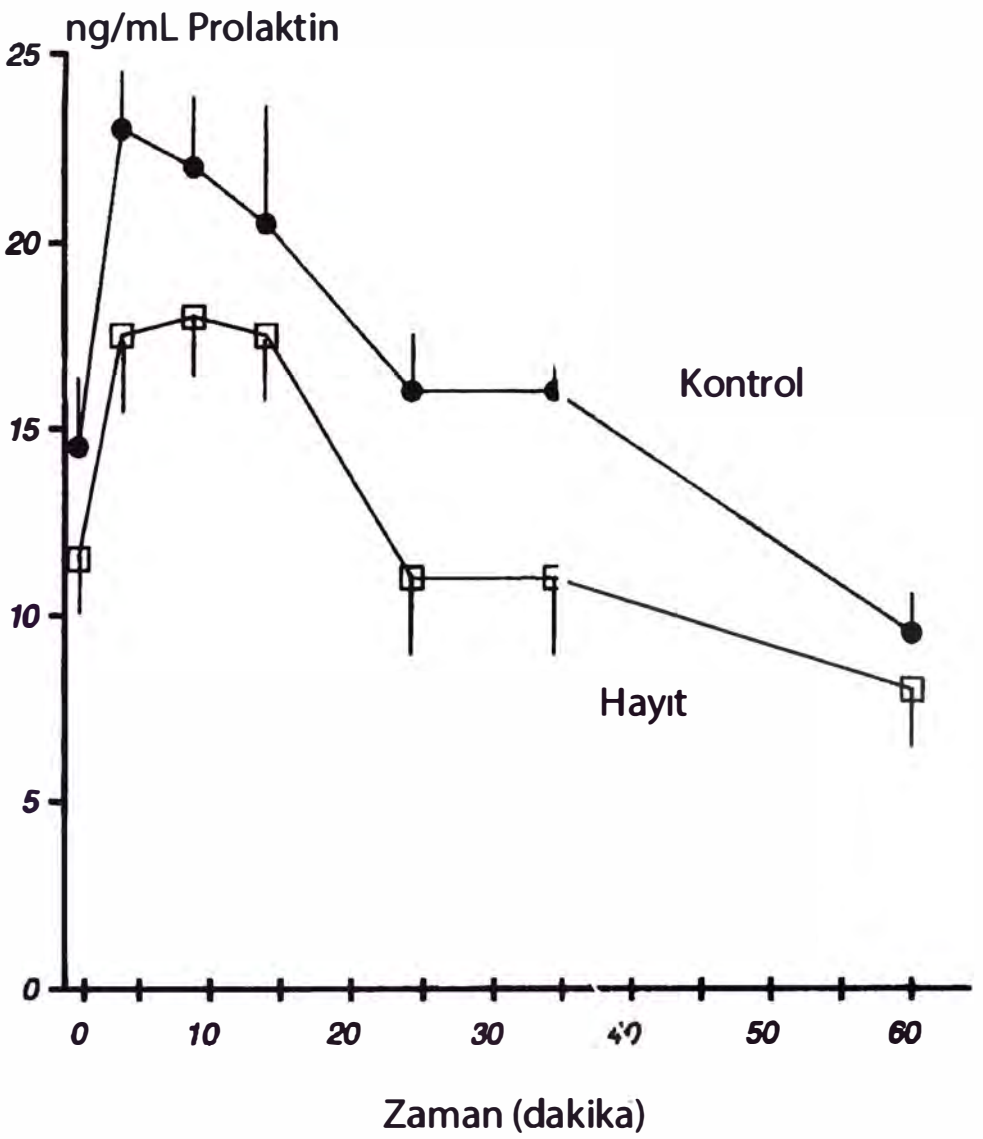
In -vitro ve hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar hayıt meyvelerinin prolaktin inhibe edici aktivitesini ortaya çıkarmıştır. Bu etki daha spesifik olarak D_2 tipi dopamin reseptörlerinin seçici uyarılmasına dayanan bir dopaminerjik etki olarak tarif edilir(Jarry ve ark.,1991,1994; Winterhoff, 1993). İnsanlarda kullanılan dozlara ilişkin olarak (bkz. Tablo 7.1) deneysel çalışmalarda anlamlı etkiler elde edebilmek için ekstre *in -vitro* olarak 3.3 mg/mL konsantrasyonda kullanılmış (Şek. 7.2) ve sıçanlara tek doz olarak 60 mg intravenöz yolla enjekte edilmiştir (Şek. 7.3) (Wuttke ve ark., 1995).



Şekil 7.2. ▲ Dopamin ve hayıt ekstresi ile inkübasyon sonrasında tirotropin hormonu (TRH) ile uyarımdan sonra başlangıçtaki koşullar altında hipofiz hücre kültürlerinden prolaktin salgılanması (Wuttke ve ark., 1995).

Plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada 20 sağlıklı erkek denek ile hayıtın insanlarda prolaktin seviyeleri üzerindeki etkileri test edilmiştir. Çapraz tasarımın kullanıldığı bu çalışmada deneklere 120 mg, 240 mg ya da 480 mg ham droğa eşdeğer dozlarda ekstre verilmiştir. İlgili çalışma, 24 saat boyunca serum prolaktin düzeylerinde doza bağlı belirgin bir değişikliğin oluşmadığını göstermiştir. Tedavi süresi boyunca gerçekleşen değişimlerin büyük ölçüde her bir deneğin başlangıç değerlerine bağlı olduğu yorumu yapılmıştır (Merz ve ark., 1995; Vogel, 2001). Diğer yandan mastodinisi olan 56 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir pilot çalışmada ise üç menstrüal döngüde kullanılan kombine hayıt preparatının plaseboya kıyasla serum prolaktin seviyelerini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür (Wuttke ve ark., 1995). 3 ay boyunca 20 mg ekstre veya plasebo ile tedavi edilen gizli hiperprolaktinemiye bağlı anormal menstruasyon paternleri olan 52 kadında yapılan çift kör bir çalışmada, serum prolaktin düzeylerinde belirgin düşüşler ve serumdaki luteal progesteron düzeylerinde anlamlı artışlar görülmüştür (Milewicz ve ark., 1993). PMS'li hastalardaki terapötik etkinlik ilk randomize çalışmada (Turner ve Mills, 1993) belgelendirilememiştir ancak aynı endikasyonla ilgilenen daha sonraki çalışmalar pozitif sonuçlar bildirmiştir.

Çok merkezli bir çift kör çalışmada toplam 175 kadında 40 mg ham droğa eşdeğer 4 mg/gün hayıt ekstresinin kullanıldığı 3 aylık bir tedavi ile 200 mg piridoksin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki kadınların yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olup tamamı premenstrüal sendrom tanısı almışlardır. Temel doğrulayıcı parametre olarak toplam semptom skorundaki (PMTS ölçeği) değişimler kayıt edilmiştir. Hayıt preparatı kullanan hastalarda toplam skor 15'den 5'e düşerken vitamin kullanan hastalarda ise skor 12'den 5'e düşmüştür (Reuter ve ark., 1995).



Şekil 7.3. ◀ Tedavi öncesinde hayvan başına 60 mg hayıt ekstresi uygulanan veya uygulanmayan strese sokulmuş erkek sıçanların kan prolaktin seviyeleri (Wuttke ve ark., 1995).

Bir başka çalışmada Klinik Global İzlenim Ölçeğinde (The Clinical Global Impression Scale, CGI) hayıt uygulanan hastaların % 77'sinde gelişme bildirilmişken piridoksin uygulanan hastalarda bu oran % 61 olarak tespit edilmiştir.Bu nedenle araştırmacılar, hayıt'ın premenstrüal sendromun tedavisinde en az piridoksin kadar etkili olduğu sonucunu çıkarmıştır. Fakat premenstrüal sendromda plaseboya yanıt verenlerin yüksek oranının, piridoksin uygulanan kadınlarda terapötik etkinin %70 kadarından sorumlu olabileceğini de eklemişlerdir (Lauritzen ve ark., 1997).

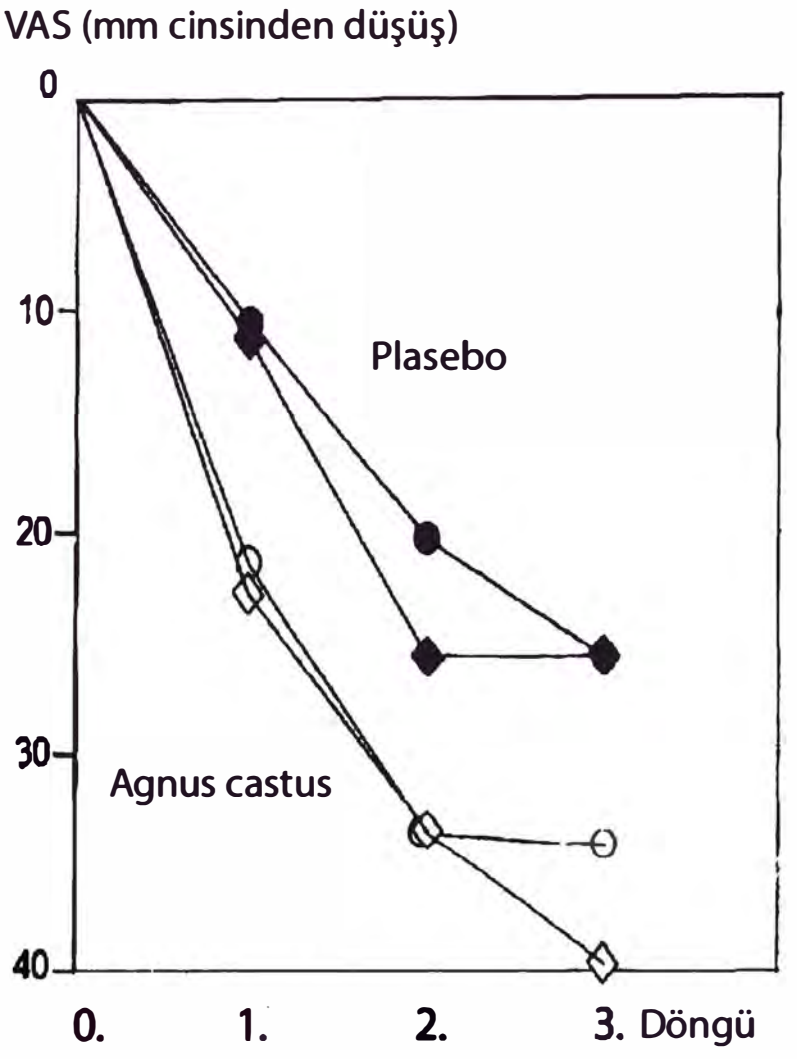
Bir diğer çalışmada 170 PMS'li kadına 20 mg/gün dozda etanollü *agnus castus* ekstresi (n=86) ya da plasebo (n=84) uygulanmıştır. Birincil sonuç ölçütü, 6 farklı semptoma (asabiyet, ruh hali değişimi, gerginlik/öfke, baş ağrısı, memede dolgunluk ve memede gerilme ve şişme gibi diğer premenstrual semptomlar) ilişkin olarak başlangıç düzeyi ile 3 aylık uygulama süreci sonundaki dönem için deneklerin kendi değerlendirmelerine dayanan toplam skor olmuştur. Her bir semptoma, görsel analog ölçek (visual analog scale, VAS) kullanılarak 0 (mevcut değil) ile 10 (tahammül edilemez düzeyde) arasında puan verilmiştir. İkincil sonuç ölçütü ise CGI şikayetlerinin şiddetindekindeki ve global iyileşmedeki değişimler ve yanıt oranı (tedavi boyunca semptomlarda %50'dan fazla azalma olarak tanımlanmıştır) olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler toplam semptom skorunda, "diğer" semptomlar hariç bireysel semptom skorlarında ve CGI'da anlamlı bir üstünlük olduğunu ortaya çıkarmıştır ($p<0.001$). Yanıt oranı tedavi grubu için %52 ve plasebo için %24 olarak bildirilmiştir (Schellenberg, 2001).

Premenstrüal mastodiniye ilişkin şikâyetleri olan 104 ve 97 hasta üzerinde iki çalışma daha gerçekleştirilmiştir. 20 mg/gün dozda etanollü *agnus castus* ekstresi ile gerçekleştirilen uygulama üç menstrüal döngü boyunca sürdürülmüştür. Mastodininin şiddetini de-

ğerlendirmek için VAS kullanılmıştır. Sonuçlar, Şekil 7.4'te görülmektedir. *Agnus castus* ekstresi ve plasebo arasındaki farklılıklar; Wuttke ve arkadaşları (1997) tarafından ilk çalışmada üç vizitte de ve ikinci çalışma için ise Halaska ve arkadaşları (1999) tarafından 2. ve 3. döngülerin sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Doğurganlık sorunu olan 96 kadınla (38 sekonder amenore, 31 luteal yetmezlik, 27 idiyopatik infertiliteli) gerçekleştirilen pilot çalışmada 3 ay boyunca günde 3 kere 20 damla *agnus castus* preparatı ya da plasebo uygulanmıştır. *Agnus castus* preparatı kullanan hastaların %58'inde, plasebo grubundakilerin ise %36'sında anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Amenore ve luteal yetersizliği olan hastalardan 8 tanesi *agnus castus* uygulaması sırasında gebe kalmış iken plasebo uygulanan kadınlardan sadece 3 tanesinde gebelik gerçekleşmiştir (Gerhard ve ark., 1998).

Agnus castus preparatlarının farmakokinetiği ve toksikolojisi hakkında henüz bir çalışma yayımlanmamıştır. Şimdiye kadar mevcut çalışmaların hiçbirinde veya terapötik kullanımda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Oldukça yüksek dozda *agnus castus* ekstresi kullanılan bir klinik farmakolojik çalışmada doza bağlı olmayan birçok yan etki bildirilmiştir, ancak araştırmacılar bunların terapötik dozlarda tolerans problemi yaratmaya yetecek düzeyde olmadığına inandıklarını ifade etmişlerdir (Merz ve ark., 1995; Vogel, 2001). Kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarının yanı sıra terapötik etkinliğe işaret eden bir dizi vaka raporu ve *agnus castus* ekstresi üzerine gözlemsel çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalara ilişkin bir literatür incelemesi Gorkow (1999) tarafından gerçekleştirilmiştir. Hayıt ağacı üzerine farmakolojik ve klinik araştırmalara dair kapsamlı inceleme sonuçları, American Herbal Pharmacopoeia'nın resmi olmayan bir monografında yayımlanmıştır (Upton, 2002a).



Şekil 7.4. ▶ Premenstrüal mastodini şikayeti olan 104 ve 97 kadın üzerinde yapılan iki plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları. Kadınlara üç döngü boyunca günde 20 mg hayıt ekstresi uygulanmıştır. Meme şikayetlerinin şiddetini değerlendirmek için görsel analog ölçeği (VAS) kullanılmıştır. Ekstre ve plasebo grupları arasındaki farklılıklar, çalışmalardan birinde her üç değerlendirme sırasında (Wuttke ve ark., 1997: dörtgen işaretliler) ve diğer çalışmada da 2. ve 3. döngülerden sonra (Halaska ve ark.,1999: daire işaretliler) (Wuttke ve ark., 2003a sonrasında) anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

7.2. Siyah Kohoş

Siyah kohoş (Şek. 7.5), siyah yılan kökü veya Cimicifuga olarak da bilinir, Ranunculaceae familyasından Kuzey Amerika'ya özgü bir otsu bitkidir (*Actaea racemosa* syn. *Cimicifuga racemosa*). Ham haldeki drog kurutulmuş köksap ve köklerden oluşur, neredeyse kokusuzdur ve acı, buruk bir tadı vardır. Bu droğun aktif bileşiklerinin aktein ve simisifugozit gibi triterpen glikozitler olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar hormonal aktiviteye sahip bir aktif bileşik olan izoflavonoit yapısındaki formononetini de çok az miktarlarda izole etmişlerdir (Jarry ark., 1995). Tıbbi bitkilerin, farmakolojisi ve terapötik kullanımı üzerine yapılan incelemeler Beuscher (1995), Foster (1999), Upton (2002b), Blumenthal ve arkadaşları (2003), ve Lowdog ve arkadaşları (2003) tarafından gerçekleştirilmiştir.

Cimicifuga racemosa ekstresinin endokrin sistem üzerindeki etkileri (muhtemelen hipofiz ile ilişkilendirilmektedir), *in -vitro* olarak yumurtalıkları alınan sıçanlarda ve menopoz şikayeti olan kadınlarda incelenmiştir. Folikül uyarıcı hormon (FSH), lutcinizc cdici hormon (LH) ve prolaktin salınımını etkileyen sentetik östrojenlerin aksine siyah kohoş sadece serum LH düzeyini düşürmüştür.



Şekil 7.5. ◀ Siyah kohoş *(Actacea racemosa* syn. *Cimicifuga racemosa)*.

In -vitro östrojen bağlama çalışmaları ve meme kanseri hücrelerinin büyümesi üzerindeki antiproliferatif etkilere ilişkin kanıtlar siyah kohoş'un hormon salınımının düzenlenmesi üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Farklı ekstreler üzerine gerçekleştirilen çalışmalar lipofilik fraksiyonun hormon benzeri etkiler gösteren aktif bileşikleri içerdiğini göstermiştir (Jarry ve ark., 1985; Düker ve ark., 1991; Winterhoff, 1993; Jarry ve ark., 1995). Deney hayvanlarının uterusunda östrojen benzeri bir etki gösterdiğine dair kanıt bulunmasa da *Cimicifuga racemosa*'nın alkollü ekstreleri bazı durumlarda vücut sıcaklığında düşüş ve ketamin nedenli uyku süresinde artış gibi belirgin merkezi etkiler yaratmıştır. Her iki etki de reseptör antagonisti sülpirid ile ortadan kaldırılabilmiştir (Lohning ve ark., 1998). Bir diğer modelde ise ekstrenin lipofilik fraksiyonu, uterus ağırlığı üzerinde herhangi bir etki yaratmamış ancak LH düzeyini anlamlı şekilde azaltmıştır. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi ve kemiklerde östrojen reseptörlerinin ekspresyonunu anlamlı derecede arttırmıştır. Bu bulgulardan, siyah kohoş bileşiklerinin merkezi sinir sistemi ve kemik dokusunda seçici östrojen- reseptör modülatörü olarak faaliyet gösterdikleri sonucuna varılmıştır (Jarry ve ark., 1999).

Siyah kohoş bitkisinin hormon salınımının düzenlenmesi üzerindeki etkileri ile ilişkili olarak bir çalışmada, *Cimicifuga* rizom ekstresinin ovaryumu alınmış ve sahte bir operasyon geçirmiş sıçanlarda kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ovaryumu alınan hayvanlardan bazılarına 6 hafta boyunca günlük 50-200 mg/kg arası değişen dozlarda ekstreler verilmiştir. Ovaryumun alınması bu süre içerisinde sahte operasyon geçirmiş sıçanlarda kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir kayıp oluşmasına neden olmuştur. Bu yoğunluk kaybı, *Cimicifuga* ekstrelerinin uygulanmasıyla kısmen dengelenmiştir. Farkın, tedavi edilmemiş ovaryumu alınmış hayvanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı, ancak sahte operasyon geçirmiş hayvanlara kıyasla daha az belirgin olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar menopoz sonrası osteoporozun önlenmesi ve tedavi edilmesinde *Cimicifuga* ekstrelerinin terapötik etkinliğinin test edilmesini önermişlerdir (Li ve ark., 1996). Bu çalışmada kullanılan ekstrelerin *C. racemosa* yerine *C. heracleifolia* ve *C. foetida*'dan elde edildiği ve sadece çok yüksek farmakolojik dozlarda etkili olduğu ilave edilmelidir.

Siyah kohoş bitkisinin klinik etkinliği, sadece eski çalışmalara ve anekdot raporlarına değil, menopozla ilgili fiziksel, psikolojik ve nöroautonomik şikayetleri olan kadınlarda ekstrenin etkinliğini plasebo veya östrojen tedavisi ile karşılaştıran beş kontrollü çalışmaya dayanmaktadır (Vorberg, 1984; Warnecke, 1985; Lehmann Willenbrock, 1988; Daiber 1983; Düker, 1991). Ne yazık ki bu çalışmalardan hiçbirisi çift kör olarak tasarlanmamıştır. Bununla birlikte Kupperman indeksindeki ve birkaç psikometrik ölçekteki (CGI, POMS, HAMA, STS) anlamlı değişiklikler, menopoz dönemindeki kadınlarda siyah kohoş bitkisinin terapötik etkinliğini destekler görünmektedir. Tüm çalışmalarda günlük 40 mg ham droğa eşdeğer dozlar kullanılmıştır.

Menopoz şikâyeti olan 140 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, Kuppermann Menopoz İndeksi (hekim incelemesiyle 10 semptomun şiddeti incelenir) kullanılarak 24 haftalık uygulama sonrasında günlük 40 mg ve 127 mg dozlarda verilen *Cimicifuga* kök ekstresinin etkinliği değerlendirilmiştir. Her iki uygulama grubunda da 4-8 haftalık uygulama sonrasında indeks, ilk olarak yaklaşık 30 puandan 10 puanın altına düşmüştür. Plasebo grubu kullanılmamıştır (Liske ve ark., 2000).

Üç kollu çift kör bir çalışmada 12 hafta boyunca *Cimicifuga* kök ekstresi kullanan menopoz sonrası şikayetleri olan 62 kadındaki iyileşme, konjuge östrojen tedavisi ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Semptomların sıklığı ve şiddetini değerlendirmek için Menopoz Değerlendirme Ölçeği (MRS) kullanılmıştır.

Endometriumun kalınlığı ve kemik metabolizması üzerindeki etkiler de değerlendirilmiştir. *Cimicifuga* kök ekstresi ile konjuge östrojen arasında MRS ölçeği bağlamında bir farklılık bulunmamış, her iki grup hastada da plasebo grubu hastalarına göre önemli derecede iyileşmeler görülmüştür ($p<0.05$). Endometrial kalınlık sadece konjuge östrojen uygulanan kadınlarda anlamlı derecede artmıştır. Kemik metabolizması *Cimicifuga* kök ekstresinden olumlu şekilde etkilenmiştir (Wuttke ve ark., 2003).

Yukarıdaki iki çalışmada hafif yan etkiler bildirilmiş olup bunlar gastrointestinal şikâyetler, baş ağrısı, baş dönmesi ve kilo alma olarak rapor edilmiştir. *Cimicifuga* ekstresinin toksik etkileri incelenmiş ve insanlarda kullanılan terapötik dozun ortalama 100 katının 6 ay boyunca uygulandığında bile sıçanlarda herhangi bir toksisite kanıtı tespit edilememiştir. Mutajenitesi veya karsinojenitesi ile ilgili bildirilen herhangi bir kanıt yoktur, bugüne kadar herhangi bir bileşiği ile ilgili de spesifik toksisite bildirimi yapılmamıştır (Liske ve Wüstenberg, 1998). Bununla birlikte son zamanlarda bildirilen bir vaka raporunda, bir hafta boyunca ne olduğu belirsiz bir siyah kohoş preparatı kullanan kadında gelişen nekrotik hepatit nedeniyle karaciğer transplantasyonu ihtiyacının doğduğu kaydına rastlanmıştır. Enfeksiyon veya toksik nedenlere ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamıştır (Whiting ve ark., 2002). *Cimicifuga* köküne ilişkin Alman Komisyon E monografı, 40 mg ham droğa eşdeğer günlük dozun bazen gastrik şikayetlere sebep olduğunu belirtmiş ve tedavi süresinin 6 ayı aşmamasını önermiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Komisyonun 6 aylık süre önerisi, bu bitkiye karşı dikkatli olunması gerektiği ve menopoz semptomlarının tedavisi için kara daha uzun süre kullanımının bazı riskleri içerebileceği yönünde hatalı yorumlanmıştır. Fakat durum bu değildir. Komisyon E bu 6 aylık süreyi kadınların periyodik kontrol için jinekologlarına gitmesini sağlamak adına belirlemiştir; benzer bir süre geleneksel hormon replasman tedavilerinin kullanımı için de rutin şekilde uygulanmaktadır (Blumenthal ve ark., 2003).

7.3. Fitoöstrojenler

Bazı bitkiler östrojen benzeri özellikleri olan izoflavonları içerirlerler (Kitaoka ve ark., 1998). Soya fasulyesi ve kırmızı yonca gibi bazı bitkiler bu bileşikler açısından son derece zengindir (Zava ve ark., 1998). Bitkisel östrojenlerin gıda ile tüketimi farklı coğrafi bölgelerde büyük oranda değişiklik göstermektedir. Örneğin diyetle fitoöstrojen alımının Doğu Asya'da Avrupa ve Kuzey Amerika ile kıyaslandığında yaklaşık 30 kat yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bu maddelerin nispeten düşük reseptör afinitesi olmasından dolayı endojen östrojen ve progesteron seviyeleri yüksek olduğu sürece hormon benzeri etkilerini gösteremeyecekleri düşünülmektedir. Ancak, bu hormonların üretimi menopozun başlamasıyla birlikte azalacağı için fitoöstrojenler bu hormon eksikliğinin kapatılmasına ve dolayısıyla semptomların gerilemesine yardımcı olabilmektedir. Bu da, hormon eksikliği sebebi ile görülen semptomlardan Japonya'da menopoza giren kadınların %25'inin, ABD'deki kadınların ise %85'inin etkilendiğini açıklayabilmektedir (Notelovitz,1989).

Bu hipotezi test etmek için plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışma ile menopoz sonrası erken dönemdeki 104 kadın değerlendirilmiştir. 51 hasta günlük 60 g soya ekstresi, 53 hasta ise 60 g plaseboyu (kazein) 12 hafta boyunca kullanmıştır. Araştırmacılar tedavi boyunca yaşanan sıcak basması sıklığının ortalamasının başlangıçtan itibaren değişimini analiz etmişlerdir. Soyanın, kasein (plasebo) ile kıyaslandığında sıcak basması sıklığını azaltmada anlamlı derecede daha üstün olduğu bildirilmiştir. Yan etkilerin genel oranı soya ve plasebo arasında benzer iken çalışmayı yarım bırakma oranları da her iki grupta benzer bulunmuştur (Albertazzi ve ark., 1998).

Ayrıca soyanın fitoöstrojenik izoflavonlarının soya proteini ile kombinasyonunun, orta derece hiperkolesterolemik bireylerde total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde düşüş yarattığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu özellikleri taşıyan toplam 156 birey rastgele 5 gruba ayrılmıştır. Gruplardan dördü 9 hafta boyunca 25 g soya proteini ve farklı düzeylerde soya izoflavonlarını (eser miktar, 25 mg, 42 mg ve 58 mg) içeren içecekler tüketmişlerdir. Beşinci grup ise kazein içeren plasebo tüketmiştir.

58 mg izoflavon içeren soya proteini hem total (%8) hem de LDL (%10) kolesterol düzeylerini, başlangıç LDL düzeyi yüksek (>160 mg/dL) olan bireylerde düşürmüştür. İzoflavonlar azaldıkça etki de düşmüştür (Crouse ve ark., 1998). Saf soya izoflavonlarının hiperkolesterolemik bireylerde soya proteinlerinden bağımsız bir şekilde yararlı etkilerini belirlemek için ilave çalışmaların yapılması gerekmektedir (Liebman, 1998). Soya izoflavonlarının tüm diğer potansiyel yararlı etkilerinin belgelendirilmesi ile ilgili daha az çalışma bulunmaktadır. Şu an için bileşiklerin meme ya da prostat kanseri, osteoporoz ya da sıcak basması riskini azaltıp azaltamayacağını kesin olarak söylemek imkansızdır. Fakat bu hızlı ilerleyen bir araştırma alanıdır ve mevcut birçok sonuç ilave veriler elde edildikçe kesinlikle değişecektir.

Fitoöstrojenlerin prostat kanseri insidansını azaltmada yararlı olabileceği hipotezi; büyük oranda plazma ve prostat sıvılarında lignan ve izoflavon konsantrasyonu yüksek olan popülasyonlarda prostat hastalığı insidansının daha düşük olduğu gözlemlerine dayanmaktadır. Portekiz'den 50, Hong Kong'dan 58 ve Birleşik Krallıktan 36 erkekten oluşan bir örneklemde izoflavon konsantrasyonları diğer iki ülke ile kıyaslandığında Hong Kong'daki katılımcıların plazma ve prostat sıvılarında bu maddeler daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Çinli erkeklerin prostat hastalığı insidansının nispeten düşük oluşu; soya izoflavonlarının koruyucu bir rol oynayabileceği sonucunu destekleme eğilimindedir (Morton ve ark., 1997).

Yakın dönemde gerçekleştirilen randomize ve plasebo kontrollü bir açık klinik çalışmada kırmızı yoncadan (*Trifolium pratense*) izole edilen izoflavon karışımlarının günlük dozlarının, büyük arterler için bir esneklik indeksi olan arteriyel uyum üzerindeki etkileri menopoza girmiş 17 (14 aktif ve 3 plasebo) kadın üzerinde incelenmiştir. 5 haftalık alıştırma süresi sonrasında aktif grup 5 hafta boyunca günde 2 plasebo tablet, sonrasında 5 hafta boyunca 40 mg'lık bir izoflavon tableti ve bir plasebo, bunun sonrasında da son 5 hafta boyunca günlük 2 tane 80 mg izoflavon tableti almışlardır. Sistemik arteriyel uyum ise her dönemin sonunda volumetrik kan akımı ve ilgili sürücü basınç ölçülerek değerlendirilmiştirr. Arteriyel uyum, plaseboya kıyasla 50 mg izoflavon dozu ile %28 oranında artmış, 40 mg dozla ise bu orandaki artışın daha az olduğu tespit edilmiştir (Nestel ve ark., 1999). Kırmızı yonca izoflavonları kullanılarak önemli bir kardiyovasküler risk faktörü anlamlı şekilde azaltılmıştır.

Test edilen soya fasulyesi preparatları diyet ürünleri olarak Avrupa'da satılmaktadır. Avustralya ve Kuzey Amerika'da kırmızı yonca ekstreleri östrojen benzeri aktivitesi olan izoflavonlarını nispeten yüksek düzeyde (tablet başına 40 mg) içeren 500 mg'lık tablet formunda satılmaktadır (Kelly ve ark., 1997). Günümüzde bu ürünlerin etkinliklerini güvenilir bir şekilde değerlendirmek zordur. Aynı durum, fitoöstrojenlerin kullanımına atfedilen meme kanseri riskindeki varsayılan düşüş için de geçerlidir (Dallacker, 1995; Davis, 2001).

Fitoöstrojenlerin risk/fayda oranının hala değerlendirilmekte olduğu gerçeği göz önüne alındığında, gerçek güvenlik ve faydalarını belirlemek için deney hayvanlarında ve bunlara maruz kalan popülasyonlarda daha çok çalışma yapılmasının gerekli olduğu öne sürülmüştür (Sheehan, 1998). İngiliz Hükümetinin yakın dönemde gerçekleştirdiği kapsamlı bir incelemede, diyet izoflavonları, gıda ve gıda desteği formunda satışa sunulan diğer fitoöstrojenlerin genel güvenliği teyit edilmiştir (Committee on Toxicity, 2003). ABD'de ılımlı menopoz sendromlarında kullanılan (fitoöstrojenli gıda destekleri dâhil) 29 tamamlayıcı ve alternatif tedavinin etkinliğine odaklanan bir diğer eleştirel değerlendirmede, bazı tedavi yöntemlerinin kullanımını destekleyecek farklı düzeylerde kanıtlar elde edilmiştir; fitoöstrojenlerin güvenli olduğu ama en iyi incelenmiş bitki (yani siyah kohoş) kadar etkin olduğunu gösterecek bir kanıta ulaşılamadığı tespit edilmiştir (Kronenberg ve Pugh-Berman, 2003).

7.4. Diğer Bitkiler

Jinekolojik etkileri için kullanılan diğer bazı bitkiler Tablo 7.1'de görülmektedir. Bunlardan sadece bir kısmı tescilli ürün olarak piyasada bulunmaktadır (Bölüm 7.5).

Kurt ayağı bitkisinin (Lamiaceae familyasından *Lycopus* sp.) toprak üstü kısımları bitki çiçeklenmeden hemen önce hasat edilmektedir. Tentürleri ve infüzyonları on dokuzuncu yüzyılda Amerika'da kanama tedavisinde, özellikle de burun kanaması ve menorajide kullanılmıştır. Deneysel farmakolojik çalışmalarda; antigonadotropik (Gumbinger ve ark., 1981; Winterhoff ve ark., 1983), antitirotropik (Fromling-Börges, 1987) ve serum prolaktin düzeyini düşürücü etkileri (Sourgens ve ark., 1982) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların klinik önemi çok da belirlenememiştir. Hastalarda terapötik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Komisyon E, 1990 yılında kurt ayağı bitkisinin farmakolojik çalışmalara dayalı olarak: "hafif tiroit hiperfonksiyonu ve vejetatif sinir sistemi rahatsızlığı; memede gerginlik ve ağrı (mastodini)"daki kullanımını onaylamıştır (Blumenthal ve ark., 1998). Nadir vakalarda uzun dönem kullanımda tiroit büyümesi de meydana gelebilir. Kullanımına aniden ara verilmemelidir. Çünkü bu durum prolaktin salgılanmasında artışa neden olabilir. Doz önerileri; 0.2 ila 2 g/gün ham drog veya eşdeğeri gibi son derece geniş bir aralığı kapsamaktadır.

Kaz parmakotu bitkisinin (Rosaceae familyasından *Potentilla anserina*) kurutulmuş toprak üstü kısımları en az %2 tanen içerir ve spesifik olmayan diyarenin destek tedavisinde ve orofaringeal enflamasyonların lokal tedavisinde kullanılabilmektedir. 1985 yılında Komisyon E kaz parmakotu bitkisinin "hafif dismenore bozuklukları" kullanımını da onaylamış-

tır (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen günlük doz 4-6 g ham drogtur. Mide irritasyonu ise olası bir yan etki olarak bildirilmiştir. Kaz parmakotu bitkisinin jinekolojik endikasyonları, bitkinin farklı hayvan türlerinde izole uterus tonusunu arttırdığını gösteren farmakolojik çalışmalara dayanmaktadır.

Çoban çantası bitkisinin (Brassicaceae familyasından *Capsella bursa-pastoris*) toprak üstü kısımları geleneksel tıpta kanamayı önlemek ya da durdurmak için kullanılmaktadır. 1986 yılındaki monografında Komisyon E, hafif jinekolojik kanama için günlük oral dozu 10-15 g ham drog ya da eşdeğeri olarak önermiştir. Çoban çantası bitkisinin hemostatik aktivitesinden yapısı hâlen bilinmeyen bir peptitin sorumlu olduğuna inanılmaktadır.

Civanperçemi bitkisinin (Asteraceae familyasından *Achillea millefolium*) toprak üstü kısımları geleneksel tıpta, yaraların ve jinekolojik rahatsızlıkların topikal tedavisinde kullanılmaktadır. Komisyon E'nin 1990 yılının Şubat ayında yayımlanmış olan monografında "ağrılı ve psikosomatik kökenli kramp benzeri durumlarda (kadın pelvisinin alt kısımlarında)" oturma banyosu şeklinde ve dispeptik şikayetlerde ise oral dozaj formları halinde kullanılmasını onaylamıştır (Blumenthal ve ark., 1998). Bu bitki antispazmodik etkisi ile bilinmektedir.

Isgın kökü (Polygonaceae familyasından *Rheum rhaponticum*) az miktarda laksatif etkili antrakinon glikozitleri ve %1-4 arasında stilben türevi bileşikleri içermektedir ki zayıf östrojenik etkileri olduğu bildirilmiş olan karakteristik bileşik rapontin de bu gruba dâhildir. Stilben türevlerinin ortaya çıkardığı riskler dikkate alındığında bu bitkinin terapötik kullanımı artık önerilmemektedir. Almanya'da halen sadece bu bitkiyi içeren bir ürün pazarlanmaktadır.

Şerbetçiotu, Cannabinaceae familyasından *Humulus lupulus* bitkisinin dişi çiçekleridir ve küçük kemirgenler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda bazı östrojenik etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Koch ve Heim, 1953). Araştırmacılar bu etkisinin, eskiden şerbetçiotu toplayan kadınlarda menstrüal periyotlarının erken başlama eğiliminde olması gözlemi ile açıklanabileceğine inanmıştır. Diğer araştırmacılar ise Koch ve Heim'in elde ettiği sonuçları destekleyen veriler elde edememiştir. Ancak günümüzde şerbetçiotunun östrojenik etkileri olmadığı düşünülmektedir (Fenselau ve ark., 1973). Şerbetçiotunun psikotropik etkileri Bölüm 2.4.2'de ele alınmaktadır.

Dolanbaç, farklı *Dioscorea* (Dioscoreaceae familyası) türlerinin kökleridir ve son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüketicilere yaygın olarak uygulanan aldatıcı bir durum içinde yer almaktadır. Bu hileli durum bilimsel çevrelerde "dolanbaç sahtekarlığı" olarak bilinmektedir. Çeşitli oral ve topikal dozaj formları (özellikle de dolanbaç ekstresi içeren kremler) doğal progesteron kaynağı olarak lanse edilmişler ve menopoz ve menstrüal semptomlardan osteoporoza kadar farklı durumlar için tedavi edici olarak önerilmişlerdir. Bu iddia, dolanbaç bitkisinde bulunan bir steroidal saponin olan diosgeninin tıpkı kimya laboratuvarlarında olduğu gibi vücutta da progesterona dönüşebileceğine ilişkin yanlış bir inanışa dayanmaktadır. İnsanlarda bugüne kadar bu dönüşüme dair herhangi bir kanıt elde edilememiştir (Barron, Vanscoy, 1993).

Bazı kadınlar bu tür ürünlerin kullanımından yararlı sonuçlar elde ettiklerini iddia etmektedir. Bu da mümkündür, bunun sebebi de kremlere geleneksel yöntemlerle üreti-

len saf progesteron ilave edilmiş olmasıdır. Progesteronun varlığı etiket üzerinde dürüstçe beyan edilmediği sürece bu tür bir uygulama "katıştırılmış" olarak adlandırılır. Bu kategorideki ürünlerin çoğundaki durum da budur. Bütün olarak ele alındığında bu durum ABD'de oral olarak kullanılmayan bitkisel ilaçlarla ilgili doğru düzenlemelerin yapılması gerektiğini ortaya çıkarmaktadır. Nitekim oral olarak tüketilmediklerinden "gıda takviyesi" değillerdir, ancak yasal olarak, kozmetik ya da ilaç olarak görülmelidirler.

Sarı kantaron (St. John's wort). Bir pilot çalışmada PMS'li 19 kadına üç menstrüal döngü boyunca günde 300 mg sarı kantaron ekstresi uygulanmıştır. Kadınların üçte ikisinde deney sonunda semptom skorlarında %50'nin üzerinde iyileşme görülmüştür. Araştırmacılar, PMS için bir tedavi olarak *Hypericum* ekstresinin etkinliğini test etmek için randomize bir çalışma yapılmasını önermiştir (Stevinson ve Ernst, 2000).

7.5. Terapötik Önem

Jinekolojik bitkiler seks hormonlarının, enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların ya da tıbbi olarak endike antispazmodik ilaçların yerini alamazlar. Bugüne kadar mevcut standartları sağlayacak şekilde terapötik etkinliğe sahip herhangi bir bitkisel kaynaklı jinekolojik ilaç bildirilmemiştir. Adet öncesi ve menopoz sendromlarının tedavisinde yüksek risk içeren hormon tedavilerine karşı birçok hasta özellikle de sübjektif sendrom şikayetleri için %50'ye yakın plasebo yanıt aldıklarından hayıt ve siyah kohoş bitkisi preparatları bir alternatif olarak sunulabilir. Bu preparatların dikkate değer pratik önemi düşünüldüğünde güvenlik ve etkinliklerini ortaya koymak için daha güvenilir kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.6. Tıbbi Bitkisel Ürün

Kırmızı Liste (Rote Liste) 2003'te jinekolojik endikasyonlar için tek bitkisel drog içeren 20 adet preparat kayıtlıdır. Preparatlardan dokuz tanesi hayıt, yedi tanesi siyah kohoş köksapı, iki tanesi kaz parmak otu ve birer tanesi de kurt ayağı ve ışgın içermektedir. Hayıt preparatları temel olarak premenstrüal şikayetler için, siyah kohoş preparatları menopoz sendromu için ve kalan üçü de dismenore şikayetleri (*Potentillae anserina*, Kaz parmak otu), mastodini ve hafif hipertiroidizm (*Lycopus* sp., kurt ayağı) ve foliküler hormon tedavisi (*Rheum rhaponticum*, ışgın) için önerilmektedir. Bu ürünlerden üç tanesi Almanya'da en sık reçete edilen 100 bitkisel ilaç arasında yer almaktadır (Bkz. Ek).

Kaynakça

Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D (1998) The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. Obstetrics + Gynecology 91: 6-11.

Bates GW (1981) On the nature of the hot flash. Clinical Obstetrics and Gynecology 24: 231-241.

Beuscher N (1995) *Cimicifuga racemosa* L. - Die Traubensilberkerze. Z Phytother 16:301-310.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A et al. (eds). (2003) The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, TX: American Botanical Council.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, www.herbalgram.org.

Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. (2003) Phytoestrogens and Health. London: The Foods Standards Agency, http://www.food.gov.uk/ *multimedia/pdfs/phytoreport0503.*

Crouse JR III, Terry JG, Morgan TM, McGill BL, Davis DH, King T, Ellis JE, Burke GL (1998) Soy protein containing isoflavones reduces plasma concentrations of lipids and lipoproteins. Circulation 97: 816.

Dallacker F (1995) Brustkrebs, Förderung und Hemmung durch Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren. Wissenschaft und Umwelt 2: 99-117.

Davis SR (2001) Phytoestrogen therapy for menopausal symptoms? There's no good evidence that it's better than placebo. BMJ 323:354-5.

Düker EM, Kopanski L, Jarry H, Wuttke W (1991) Effects of extracts from Cimicifuga racemosa on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. Planta Med 57: 420-424.

Fenselau C, Talalay P (1973) Is estrogenic activity in hops? Fd Cosmet Toxicol 11:597-603. Foster S (1999) Black cohosh: a literature review. HerbalGram 45: 35-49.

Frömbling-Borges A (1987) Intrathyreoidale Wirkung von Lycopus europaeus, Pflanzensäuren, Tyrosinen, Thyroninen und Lithiumchlorid. Darstellung einer Schilddrüsensekretionsblockade. Inauguraldissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

Gerhard I, Patek A, Monga B, Blank A, Gorkow C (1998) Mastodynon® bei weiblicher Sterilität. Randomisierte, placebokontrollierte, klinische Doppelblindstudie. Forsch Komplementärmed 20: 272-8.

Gorkow C (1999) Klinischer Kenntnisstand von Agni-casti fructus. Klinisch-pharmakologische Untersuchungen und Wirksamkeitsbelege. Zeitschrift für Phytotherapie 20:159-168.

Gumbinger HG, Winterhoff H, Sourgens H, Kemper FH, Wylde R (1981) Formation of compounds with antigonadotropic activity from inactive phenolic precursors. Contraception 23: 661-666.

Halaska M (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. Breast 8:175-181.

Halbreich U, Assad M, Ben-David M, Bornstein R (1976) Serum prolactin in women with premenstrual syndrome. Lancet: 654-656.

Jarry H, Gorkow Ch, Wuttke W (1995) Treatment of menopausal symptoms with extracts of Cimicifuga racemosa: In vivo and in vitro evidence for estrogenic activity. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 99-112.

Jarry H, Harnischfeger G (1985) Studies on the endocrine effects of the contents of Cimicifuga racemosa: 1. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats. Planta Med 51: 46-49.

Jarry H, Harnischfeger G, Düker, E (1985) Studies on the endocrine effects of the contents of Cimicifuga racemosa: 2. In vitro binding of compounds to estrogen receptors. Planta Med 51: 316-319.

Jarry H, Leonhardt S, Düls C, Popp M, Christoffel V, Spengler B, Theiling K, Wuttke W (1999) Organ-specific effects of Cimicifuga racemosa (CR) in brain and uterus. Poster-Abstract. 23rd International LOF-Symposium "Phyto-Estrogens", Gent 1999.

Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W (1994) In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. Exp Clin Endocrinol 102: 448-454.

Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W, Behr B, Gorkow C (1991) Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon N. Z Phytother 12: 77-82.

Kelly G, Husband A, Waring M (1997) Promensil™: Hormone supplement designed by nature. Company Monograph of Novogen Limited, Australia.

Kitaoka M, Kadokawa H, Sugano M, Ichikawa K, Taki M, Takaishi S, Iijima Y, Tsutsumi S, Boriboon M, Akiyama T (1998) Prenylflavonoids: A new class of nonsteroidal phytoestrogens (part 1). Isolation

of 8-isopentenylnaringenin and an initial study on its structure-activity relationship. Planta Med 64: 511-515.

Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and Alternative medicine for menopausal symptoms: A review of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine.* 2002; 137(10): 805-814.

Lauritzen CH, Reuter H D, Repges R, Bohnert KJ, Schmidt U (1997) Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine 4:183-189.

Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH (1988) Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belassung der Adnexe. Zent Gynäkol 110: 611-618.

Li JX, Kadota S, Li HY, Miyahara T, Wu YW, Seto H, Namba T (1996/97) Effects of Cimicifugae rhi-zoma on serum calcium and phosphate levels in low calcium dietary rats and on bone mineral density in ovariectomized rats. Phytomedicine 3: 379-385.

Liebmann B (1998) The soy story. Nutr Action Healthi 25(7): 3-7.

Liske E Wüstenberg P (1998) Therapy of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa:* herbal medicine with clinically proven evidence. Menopause 5: 250.

Liske E, Böhlitz N, von Zeppelin HHH (2000) Therapie klimakterischer Beschwerden mit *Cimicifuga racemosa* - Daten zur Wirkung und Wirksamkeit aus einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie. In: Rietbrock N (ed) Phytopharmaka VI - Forschung und Praxis. Stein-kopff-Verlag, Darmstadt, pp. 247-257.

Löhning A, Verspohl EJ, Winterhoff H (1998) Pharmacological studies on the central activity of Cimicifuga racemosa in mice. Abstract J10.46th Annual Congress of the Society of Medicinal Plant Research, Vienna 1998.

Lowdog T, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of Cimicifuga racemosa in menopause symptom relief. Menopause. 2003; 10: 299-313.

Merz PG, Schrödter A, Rietbrock S, Gorkow Ch, Loew D (1995) Prolaktinsekretion und Verträglichkeit unter der Behandlung mit einem Agnus-castus-Spezialextrakt (B1095E1). Erste Ergebnisse zum Einfluß auf die Prolaktinsekretion. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 93-97.

Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. (1993) Vitex agnus cactus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia: results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Arzneim-Forsch/Drug Res 43: 752-6.

Morton MS, Chan PSF, Cheng C, Blacklock N, Matos-Ferreira A, Abranches-Monteiro L, Correia R, Lloyd S, Griffiths K (1997) Lignans and isofiavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. Prostate 32:122-128.

Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Camron JD, West L (1999) Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. J Clin End Met 84: 895-899.

Notelovitz M (1989) Estrogen replacement therapy indications, contraindications, and agent selection. Am J Ostet Gynecol 161: 8-17.

Schellenberg R for the study group (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322:134-7.

Schneider HPG, Bohnet HG (1981) Die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz. Gynäkologe 14:104-118.

Schwabe U, Rabe T (1998) Gynäkologika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report '98. Springer Verlag: 299-302.

Sheehan SM (1998) Herbal medicines, phytoestrogens and toxicity: risk: benefit considerations. Proc Soc Exp Biol Med 217: 379-385.

Sourgens H, Winterhoff H, Gumbinger HG, Kemper FH (1982) Antihormonal effects of plant extracts. THS- and prolactin-supressing properties of Lithospermum officinale and other plants. Planta Med 45: 78-86.

Stevinson C, Ernst E (2000) A pilot study of *Hypericum perforatum* for the treatment of premenstrual syndrome. Br J Obstet Gynecol 107: 870-6.

Stoll W (1987) Phytotherapeutikum beeinflußt atrophisches Vaginalepithel: Doppelblindversuch Cimicifuga vs. Östrogenpräparat. Therapeutikum 1: 23-32.

Turner S, Mills S (1993) A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. Complement Ther Med 1: 73-77.

Vogel G (2001) Vergleichende Untersuchungen eines Agnus castus-Spezialextraktes und Bromocriptin auf Prolaktin, Gonadotropine und Sexualhormone bei männlichen Versuchspersonen. Inaugural-Dissertation, Universität Frenkfurt am Main.

Upton R. (ed.) (2002a) Chaste Tree Fruit *(Vitex agnus-castus).* Santa Cruz, CA: American Herbai Pharmacopoeia.

Upton R. (ed.) (2002b) Black Cohosh Rhizome *(Actaea racemosa).* Santa Cruz, CA: American Herbal Pharmacopoeia.

Warnecke G (1985) Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum. Erfolgreiche Therapie mit Cimicifuga-Monoextrakt. Med Welt 36: 871-874.

Whiting PW, Clouston A, Kerlin P (2002) Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. MJA 177: 432-4.

Winterhoff H (1993) Arzneipflanzen mit endokriner Wirksamkeit. Z Phytother 14: 83-94.

Winterhoff H, Sourgens H, Kemper FH (1983) Pharmacodynamic effects of Lithospermum officinale on the thyroid gland of rats; comparison with the effects of iodide. Horm metabol Res 15: 503-507.

Wuttke W, Gorkow C, Christoffel V, Jarry H, März RH (2003) The Cimicifuga preparation BNO1055 vs. conjugated estrogens and placebo in a double-blind placebo controlled study - clinical results and additional pharmacological data. Maturitas 33:1-11.

Wuttke W, Gorkow Ch, Jarry J (1995) Dopaminergic compounds in vitex agnus castus. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff

Verlag, Darmstadt: 81-91. Wuttke W, Splitt G, Gorkow C, Sieder C (1997) Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus-haltigen Arzneimittel. Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie. Geb Fra 57: 569-74.

Zava DT, Dollbaum CM, Blen M (1998) Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. Proc Soc Exp Biol Med 217: 369-378.

CİLT, TRAVMA, ROMATİZMA VE AĞRI

8

Çeviren:
Doç. Dr. Alper GÖKBULUT

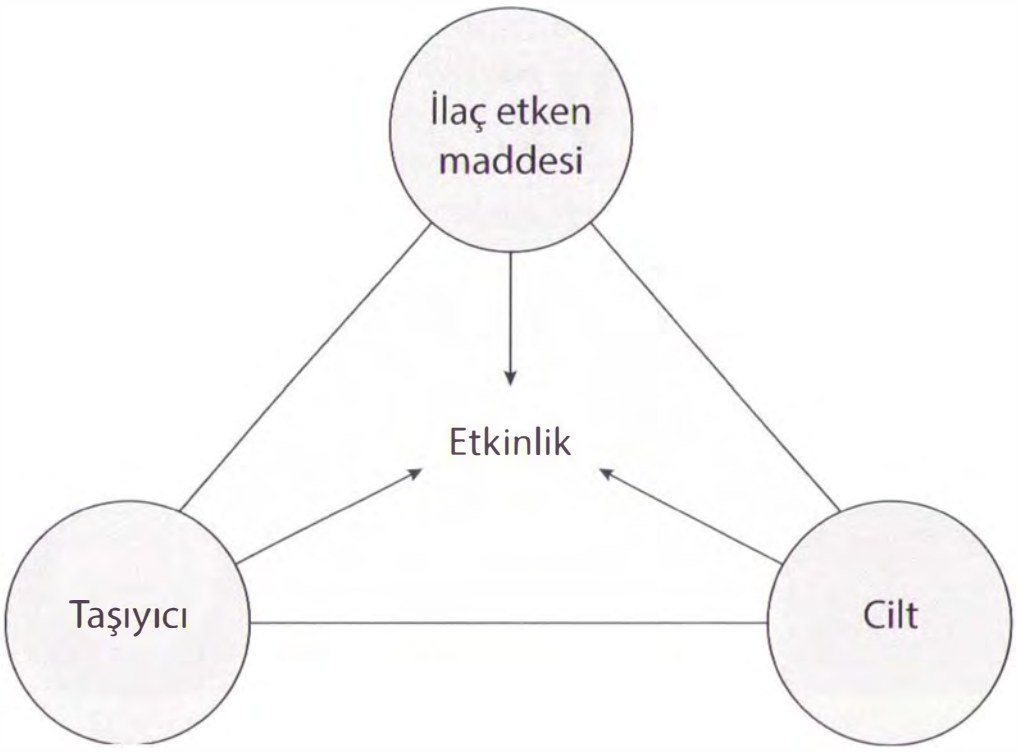
Bu bölümde öncelikle dermatolojik hastalıklarda (lokal enflamasyonlar, egzema, nöredermatit, akne, yara iyileşme problemleri) yaygın olarak kullanılan bitkisel ilaçlar ele alınacaktır. Ayrı bir bölüm olarak ise haricen kullanılan ve bazı vakalarda da travma ve buna bağlı işlev ve doku bozukluklarının (bereler, eziklikler, hematomlar, kırık ödemi), osteoartrit ve romatizma şikayetlerinin tedavisinde dahilen kullanılan bitkisel ürünler değerlendirilecektir. Bu bölümde, ağrı tedavisinde uçucu yağların haricen kullanımlarından ve migren kaynaklı baş ağrısının profilaksisinde yararlanılan oral olarak alınan bir bitkisel ilaçtan da bahsedilecektir. Analjezik ilaçların tıbbi ve ekonomik önemi göz önüne alındığında, olası fitoterapötik alternatiflere gereken dikkatin gösterilmesi önemlidir.

8.1 Dozaj Formları ve Preparatlar

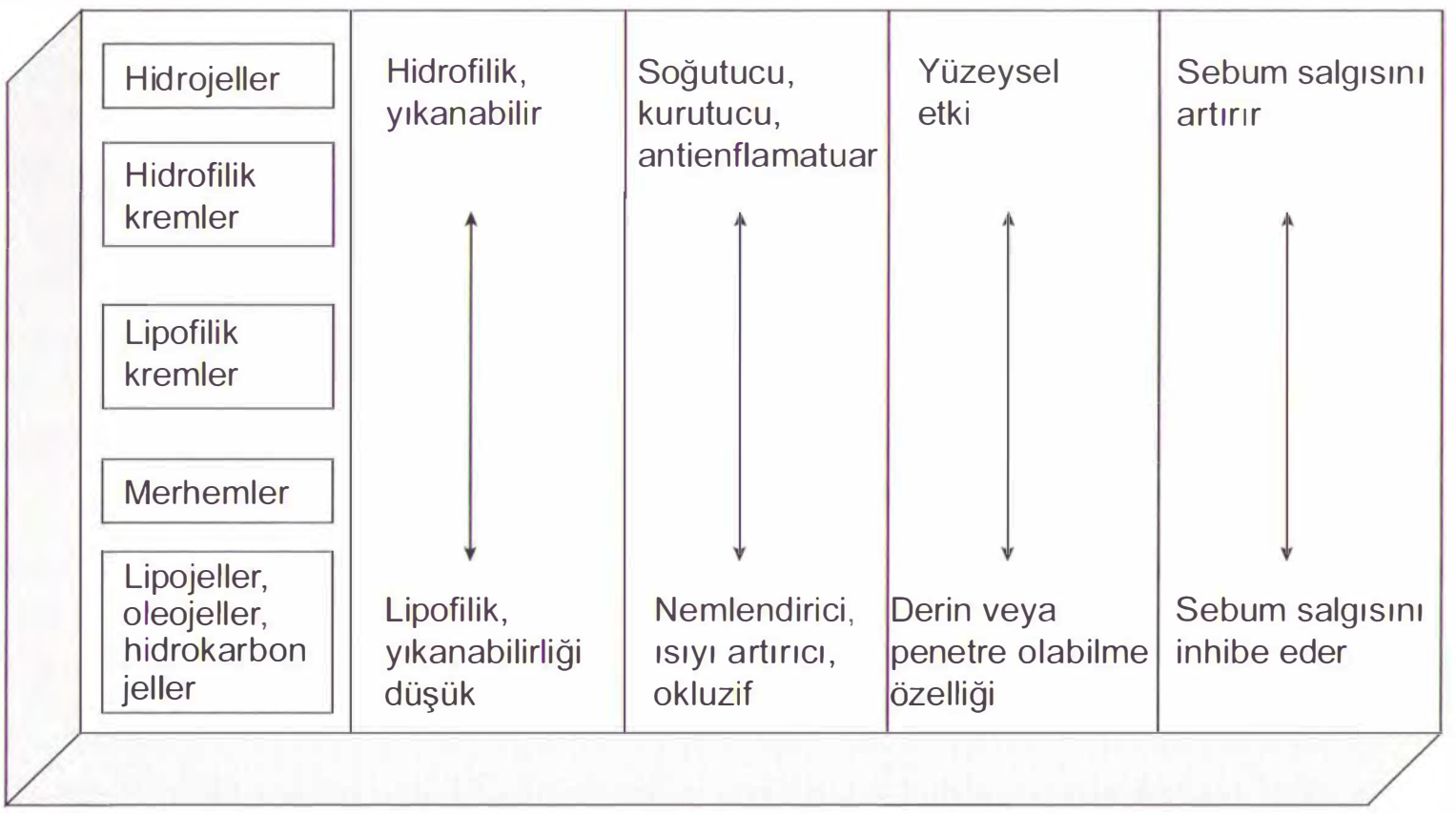
Her ilaç, aktif madde ve bir ya da birden fazla yardımcı maddeden oluşur (Bkz. Böl.1.4). Haricen kullanılan ilaçlarda, oral olarak uygulanan ilaçlara nazaran ilacın etkisi daha ziyade taşıyıcıya bağlıdır. Öncelikle, taşıyıcı kendi başına ciddi etki göstererek (soğutma, kurutma, nemlendirme, okluzif) tedavinin genel etkisine ilaç aktif maddesinden fazla katkı yapabilir. İkinci olarak ise, ilaç aktif maddesinin perkutan emilimi büyük oranda taşıyıcının niteliğine bağlıdır (Şek. 8.1).

Örneğin; vazelin, epidermisin hidrasyon kapasitesini arttırarak emilimi destekleyen güçlü bir okluzif etkiye sahiptir. Stratum corneumdan nemi çeken tozlar ve temizleyiciler gibi diğer taşıyıcılar penetrasyonu geciktirme eğilimindedir. Etanol ise penetrasyonu arttırır, örneğin; Arnika tentürü Arnika kremine kıyasla çok daha alerjiktir.

Yukarıda da bahsedildiği üzere, taşıyıcı stratum corneumun nem içeriğini ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Bu yapısal fizikokimyasal etkiler nedeniyle, dermatolojik ürünler hastanın cilt türü ve cilt hastalığının belirlenen evresine göre uygulanması gerekmektedir.



Şekil 8.1. ▲ Topikal kullanımı olan ilaçların etkinliği sadece ilaç etken maddesine bağlı değildir.



Şekil 8.1. ▲ Topikal tedavide kullanılan taşıyıcı ve yardımcı madde türleri (Beck, 1991'den sonra).

Temel kural olarak, serinletici ve kurutucu etkisi olan yüksek su içerikli formülasyonların, yağlı ciltler ve akut enflamatuar durumlarda endike olmasına karşın yağlı oklüzif bazların ise kronik ve subkutanöz cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılması gerekir (Şek. 8.2).

Enflamatuar cilt hastalıklarının tedavisindeki önemli bir konu da; cildin harici yaralanmalardan ya da irritasyondan korunmasıdır. Bu durum özellikle (etiyolojisinden bağımsız olarak) stratum corneumda progresif hasara neden olan egzematöz hastalıklar için geçerlidir.

Epidermisin koruyucu işlevi yitirildiğinde cilt, irritasyona gittikçe daha açık bir hale gelir. Yatıştırıcı ve koruyucular cildi –özellikle de elleri– kimyasal ajanlardan ve sabunlardan korur. Yağlı bir krem elde etmek için genellikle vazelin ya da lanolin ile karıştırılan bitkisel yağlar bu amaca uygundur. Organik çözücülerden korunma ise kitre zamkı ve aljinatlar gibi bitkisel kökenli film oluşturucu bileşiklerle sağlanır. Haricen uygulanan bitkisel ürünlerin farmasötik formülasyonları, topikal olarak uygulanan sentetik ürünlere karşılık gelmektedir. Bitkisel ekstreler genellikle çevresel etkilere sentetik ilaçlardan daha hassastırlar, bu nedenle de stabil topikal bitkisel ilaç hazırlamak için yetkin bir eczacı gerekir. Farmakolojik olarak aktif ekstreleri ve dozları rasyonel fitoterapi ilkelerine uygun olduğu sürece "zaman içinde test edilmiş" preparatların kullanılması akıllıca olacaktır.

8.2 Cilt Enflamasyon ve Yaraları

Birçok dermatolojik ürün günümüzde saf bileşik olarak izole edilebilen ya da modifiye şekilde sentetik olarak üretilebilen bitkisel kökenli aktif içerikler barındırmaktadır. Bunlar, tanımı gereği fitoterapinin sınırları dışında kalan β-karoten, krizarobin, antralin, metoksalen ve salisilatlar gibi bileşikleri içerir (Bölüm 1).

Alman Komisyon E tarafından resmi olarak değerlendirilmiş olan yaklaşık 300 tıbbi bitki ve bitkisel ürün arasından 47 bitki dermatolojik hastalıklarda kullanım için onaylanmıştır. Komisyon E bu bitkilerden 25 tanesi için olumlu değerlendirme yaparken, 25 bitkinin sadece yarısının terapötik uygulamada önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Topikal olarak dermatolojik hastalıklar için kullanılan 10 önemli bitki ve bitkisel preparat Tablo 8.1'de verilmektedir. Atopik egzama tedavisi için ürün özelinde onaylanan ezan çiçeği yağı için herhangi bir Komisyon E monografı yayımlanmamıştır.

Dermatolojide geleneksel olarak kullanılan 7 bitki için ciddi riskleri ve yan etkileri olması nedeniyle olumsuz değerlendirme yapılmıştır. Bunlar köpek dili (hepatotoksik pirolizidin alkaloitleri içerir), ceviz kabuğu (potansiyel olarak karsinojenik juglon içerir), rüzgar çiçeği (ağır cilt irritasyonuna neden olabilir), yaban mersini yaprağı (güvenli olduğu bilinen meyvesi değil), zakkum yaprağı (toksik) ve Cezayir menekşesi yaprağıdır (hematolojik değişiklikler). Bu bitkiler ve bunların preparatları, artık kullanılmamaktadır. Komisyon E geleneksel kullanımı olan diğer 15 bitki için nötr monograflar yayımlamış, etkinliklerinin bilimsel kanıt eksikliği nedeniyle kanıtlanmamış olduğunu ama göreceli güvenilirliklerine ilişkin herhangi bir sorun olmadığını ifade etmiştir. Ayrıca Komisyon'dan olumlu değerlendirme alan ancak çok az pratik terapötik öneme sahip bitkiler de bulunmaktadır. Dermatolojide kullanılan bitkisel ürünlere, özellikle de bu bölümde yer almayanlara ilişkin daha fazla bilgi için son dönemdeki bilimsel çalışmalardan faydalanılabilir (Hormann ve Korting, 1994; Mennet-von Eiff ve Meier, 1995; Willuhn, 1995).

Tablo 7.1.
Haricen kullanım için 10 önemli bitki ve bitkisel preparat, Komisyon E monografının yayımlanma tarihi ve belirtilen endikasyonlar

Monograf, kaynak bitki	Yıl	Dermatolojik hastalıklar
Papatya (Matricariae flos)	**1984**	**Cilt ve mukoza enflamasyonları ve bakteriyel** cilt hastalıkları; **anal ve** genital bölgeyi içeren **hastalıklar (banyo ve duşlar)**
Cadı fındığı yaprağı ve kabuğu (Hamamelidis folium et cortex)	1985	Hafif cilt yaralanmaları, cilt ve mukoza zarının lokal iltihapları; hemoroid, varisli damarlar
Ezan çiçeği yağı (Oenotherae seminis **oleum)**	–	**Atopik egzema (nörodermatit)**
Yabani yasemin sapı (Dulcamarae stipides)	1990	Kronik egzemada destek tedavisi
Aynısafa çiçeği (Calendulae **flos)**	**1986**	Zayıf iyileşen yaralar, **bacak ülserleri** dâhil yaralar
Ekinezya çiçeği (Echinacea purpureae herba)	1989	Zayıf iyileşen yüzeyel yaralar
Kantaron yağı (Oleum hyperici)	**1984**	**Miyaljiler ve birinci derece yanıklar ve kesik ve künt** yaralanmaların **birincil ve ikincil tedavisi**
Arnika çiçeği (Arnicae flos)	1984	Kaslar ve eklemlerdeki romatizmal durumlar ve travma kaynaklı durumlarda haricen kullanılır
Karakafes yaprağı ve kökü (Symphyti herba/folium/radix)	**1990**	**Bereler, gerginlik, burkulmalar**
Bromelain (*Ananas comosus*'tan [ananas])	1994	Akut postoperatif ve posttravmatik şişkinlik

NOT: Ezan çiçeği yağı için bir monograf bulunmamaktadır.

8.2.1 Papatya Çiçeği

Antik çağlardan beri tıbbi amaçla kullanılan papatya çiçeklerinden Greko-Romen hekimler olan Hipokrat, Dioscorides, Galen ve Asclepius'un çalışmalarında da bahsedilmektedir. Papatya çiçeklerinin kullanımı Ortaçağ'da da devam etmiş olup bugün de hâlen terapötik önemini korumaktadır (Schilcher, 1987). Son yıllarda papatya çiçeğinin farmakolojik özelliklerine dair, antienflamatuar ve antispazmodik etkileri başta olmak üzere bir dizi çalışma yayımlanmıştır (Ammon ve Kaul, 1992). Bunların aksine, klinik etkinliğine ilişkin az sayıda kontrollü terapötik çalışma mevcuttur. Birçok dermatolojik hastalıkta papatyanın şüphe götürmez etkinliği büyük oranda ampirik kanıtlara, yani hasta ve hekimlerin deneyimlerine dayanmaktadır.

8.2.1.1 Ham Drog, Bileşikler ve Preparatlar

Matricaria (Asteraceae) cinsi, tek yıllık otsu pek çok bitki türünü içermekte olup, pek çok bilimsel sinonimi de bulunmaktadır. Alman papatyası (*Matricaria recutita* L., Şek.8.3),

Orta Avrupa ve ABD'de tercih edilirken daha geniş kapituluma sahip ve genellikle Alman papatyasından daha pahalı olan Romen ya da İngiliz papatyası (*Chamaemelum nobile*, sinonimi *Anthemis nobilis*) diğer ülkelerde daha çok talep görmektedir.

Aslen Yakın Doğu ve Doğu Avrupa'ya özgü bir tür olan Alman papatyası günümüzde tüm Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yetişmektedir. Alman papatyası diğer papatyalardan, özellikle de nahoş tadı olan ve alerjen köpek papatyasından (*Anthemis cotula*) çiçeklerin üzerinde dizildiği çukur, konik reseptakulum ile ayrılmaktadır.

Papatyanın aktif bileşikleri lipofilik ve hidrofilik bileşikler olarak iki grup altında sınıflandırılabilir. Lipofilik grupta genelde uçucu yağ bulunur ve ham drogta (kuru çiçekler) bu bileşikler %0.3-1.5 düzeyindedir. Uçucu yağ genel olarak koyu mavi renkli kamazulen (yaklaşık %15) taşır; bitkinin kendisi bu bileşikten düşük miktarda içermektedir ve kamazulen'in büyük bir kısmı buhar distilasyonu sırasında renksiz prekürsörü olan matrisin'den oluşmaktadır. Papatya yağının diğer önemli bileşikleri; α-bisabolol ve oksijen açısından daha zengin olan türevleri bisabololoksit A, B ve C'dir. Papatyanın kültüre alınmış farklı varyeteleri farklı konsantrasyonlarda bisabolol türevleri ile karakterize edilir (Mennet-von Eiff ve Meier, 1995).

En önemli hidrofilik bileşikler; flavonoitler ve müsilajlardır. Ham droğun total flavonoit içeriği %1 ile %3 arasında değişir. İzole bağırsak üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda papatya preparatlarının antispazmodik etkilerinden büyük oranda flavonoitlerin, özellikle de apigenin'in sorumlu olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 8.3. ▲ Alman papatyası *(Matricaria recutita)*.

Günümüzde papatya büyük oranda belli varyetelerin kültüre alınması ile elde edilmektedir. Dünyada yıllık olarak yaklaşık 5000 ton üretilmekte olup tahminen 3000 tonu Almanya'ya ihraç edilmektedir. En büyük tedarikçi Arjantin'dir; İspanya'da papatya yetiştiren Avrupa ülkelerinden birisidir. Alman Farmakopesi'nde ham droğun en az %0.4 oranında uçucu yağ içermesi gerektiği belirtilmektedir. Drog, sulu preparatlar şeklinde (papatya çayı: 1-2 tatlı kaşığı kuru papatya çiçeği 200 mL kaynar suya eklenir, 10 dakika demlenir) ya da alkollü ekstresi şeklinde kullanılır. Alkollü ekstrede lipofilik bileşikler oldukça yüksek miktarda bulunur ve farmakolojik modellerde bu ekstrenin aktivitesinin daha yüksek olduğu açık şekilde kanıtlanmıştır (Schilcher, 1987; Hänsel ve ark., 1992a).

8.1.1.2 Farmakoloji ve Toksikoloji

Papatya preparatları esas olarak antienflamatuar, antispazmodik ve karminatif özellikleri için kullanılırlar. Ayrıca *in vitro* çalışmalar; bakteriyostatik ve fungustatik özelliklerinin dermatolojik kullanımına katkı sağladığını göstermiştir.

Alkollü ekstelerin ve bu ekstrelerden izole edilen bileşiklerin antienflamatuar etkileri tespit edilmiştir. Hem topikal hem de oral uygulama ile gerçekleştirilen birçok standart farmakolojik enflamasyon modelinde (UV eritem, sıçan pençesinde karragen nedenli ödem, pamuk pelet granülom, sıçanlarda adjuvan artrit) bu bileşikler test edilmiştir. En yüksek antienflamatuar özellikleri olduğu tespit edilen bileşikler; kamazulen, α-bisabolol ve ayrıca apigenin gibi flavonlardır. Ancak çalışmaların çoğunda ekstrelerin saf bileşiklerden daha aktif oldukları belirlenmiştir. Papatya preparatları ve bunlardan izole edilen bileşikler temel olarak araşidonik asit yolağının enflamatuar mediyatörleri üzerinde etki gösterirler. 5-lipoksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri üzerinde inhibitör etkiye sahiptirler (Schilcher, 1987).

Antienflamatuar etkilerinin yanı sıra papatyadan elde edilen alkollü ekstre ve izole edilmiş flavonoitler ayrıca kobay bağırsağı gibi modellerde antispazmodik özellikler sergilemiştir. Baryum klorit ile uyarılmış izole kobay ileumu spazmları üzerinde test edildiğinde, 10 mg apigenin yaklaşık 1 mg papaverin eşdeğeri antispazmodik etki göstermiştir.

Papatya preparatları ayrıca mikrobiyal plak testlerinde özellikle Gram pozitif mikroorganizmalar ve *Candida albicans* üzerinde antibakteriyel ve fungusidal etkiler de göstermiştir. Papatya yağı 25 mg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda, bisabolol ise 1 mg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda aktiftir. Bu bulgular topikal olarak enfekte yaralara uygulanan papatya preparatlarının olumlu terapötik etkisini açıklayabilir.

Papatya ve preparatlarının farmakolojik etkilerine ilişkin daha fazla bilgi için Bkz. Schilcher (1987), Ammon ve Kaul (1992) ve Hänsel ve arkadaşları (1992a).

Tavşanlarda papatya yağı ile gerçekleştirilen deneylerde akut oral LD_{50} ve akut dermal LD_{50} değerlerinin 5 g/kg üzerinde olduğu belirlenmiş ve α-bisabolol eşit derecede iyi bir tolerans sergilemiştir (Jakovlev ve ark., 1983). Herhangi bir fototoksik etki, cilt irritasyonu ya da alerjik reaksiyon tespit edilmemiştir. Bu gibi olumlu bulgular nedeniyle papatyanın ABD'de gıda içeriği olarak kullanımına FDA tarafından onay verilmiştir. Bu nedenle papatya "Genel Olarak Güvenli" (GRAS) listesinde yer almaktadır.

8.2.1.3 Terapötik Etkinlik

Papatya preparatları enflamatuar hastalıklarda ve sancılı gastrointestinal şikâyetlerde dâhili olarak kullanılırken (Bkz. Böl.5.3), solunum yolundaki tahrişler ve enflamatuar hastalıklarda inhalasyon yoluyla uygulanmaktadır (Bkz. Böl.4.2). Papatya preparatları ayrıca ciltteki bakteriyel olan ve olmayan enflamasyonlarda, zayıf iyileşme gösteren yaralarda, apselerde, fistüllerde ve oral kavite ve diş etlerinin enflamasyonlarında tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Diğer endikasyonlar ise çocuklardaki radyasyon nedenli dermatit ve dermatolojik problemlerdir.

Bugüne kadar vaka raporu, gözlemsel çalışma ve bazı kontrollü klinik deneyler sonucunda ortaya konan spesifik etkinlik değerlendirmeleri büyük oranda tek bir papatya ürününe dayanmaktadır ve bu ürün Almanya'da Kamillosan® markasıyla 1921 yılından beri ticari olarak satışı yapılmaktadır. Bu vaka raporları ve çalışmaların sonuçları, akut cerahatlı cilt hastalıklarının, yatak ülserlerinin ve farklı nedenlerden kaynaklanan dermatitin tedavisinde olumlu etkiler gösterdiğini bildirmiştir (Schilcher, 1987).

Kamillosan® birkaç kontrollü terapötik çalışmaya da konu olmuştur (Albring ve ark., 1983; Aertgeerts ve ark., 1985; Nissen ve ark., 1988; Maiche ve ark., 1991). Her ne kadar bu çalışmaların hiçbirisi istatistiksel analiz içeren çift kör bir tasarıma sahip olmasa da çoğunluğu bu standardize kremin sağlıklı deneklerde (selofan bant sarma testi) ve kontakt dermatit, farklı egzama şikayetleri ve radyasyon dermatiti olan hastalarda terapötik etkili olduğunu ortaya koymuştur (inceleyen Hörmann ve Korting, 1994).

8.1.4 Endikasyonlar, Dozlar, Yan Etkiler ve Riskler

1984 tarihli Komisyon E monografı papatyanın "cilt ve mukoz membranlardaki enflamasyonlarda ve cilt, oral kavite veya diş etindeki bakteriyel hastalıklarda, ayrıca solunum yolundaki enflamatuar hastalık ve tahrişlerde (inhalasyonla uygulanır) ve anogenital bölgedeki hastalıklarda (banyo ya da duş şeklinde uygulanır)" endike olduğunu belirtmektedir.

1990 yılındaki monograf ekinde Komisyon E'nin önerdiği dozlar şu şekildedir: Duş için %3-10 infüzyon; banyo katkısı olarak her 10 litre su için 50 g ham drog; yarı katı preparatların ham drog içeriği ise en az %3-10 olmalıdır (Blumenthal ve ark., 1998).

Papatya için herhangi bir kontrendikasyon, yan etki ya da ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Alerjik reaksiyon riskine ilişkin olarak Hausen ve arkadaşları (1984), 50 bilimsel yayını incelemiş ve özellikle de bu vaka çalışmalarının çoğunda kullanılan ve papatya olarak varsayılan materyalin teşhisindeki eksikliği dikkate alarak köpek papatyası (alerjik bir bileşik olan antekotulit içerir) kontaminasyonunun literatürde pek çok vakada bildirilen sözde papatya alerjisinden sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. Alman papatyasının neden olduğu birkaç duyarlılık vakası bildirilmiştir, ancak genel alerji riski, özellikle de spesifik türlerden (örn. *Degumille*) hazırlanan preparatlar kullanıldığında oldukça düşüktür (Schilcher, 1987; Hörmann ve Korting, 1994), nitekim papatya çayı bütün dünyada yaygın bir şekilde tüketilmektedir.

8.2.2 Cadı Fındığı ve Diğer Tanen İçeren Bitkiler

Cadı fındığı (*Hamamelis virginiana*, Hamamelidaceae familyası, Şek. 8.4) genellikle 2-3 m boya sahip olan ve nadiren 7 m uzunluğa erişebilen ve yaprak döken bir çalı ya da ağaççıktır. Esas olarak Kuzey Doğu Amerika bitkisi olan cadı fındığı, İngiltere'ye 1736 yılında gelmiş olup bu tarihten beri Orta Avrupa'da parklarda ve bahçelerde kışın çiçeklenen popüler bir bitkidir. Yaprakları, kabuğu ve ince dalları işlenerek ham drog elde edilir. Özellikle kabuğu tanen (hamamelitanen, gallotanen) açısından oldukça zengindir, miktarı %12'ye kadar çıkabilir.

Tanenler güçlü astrenjan özelliğe sahiptir. Topikal olarak yıpranmış cilt ya da mukoz membranlara uygulandıklarında, yüzeyel hücre katmanlarını sıkılaştıran ve kolloidal yapıları küçülterek kılcal damar konstrüksiyonuna (hemostiptik etki) neden olan protein çökmesini uyarırlar. Vasküler geçirgenlikteki azalma, lokal bir antienflamatuar etki ile eşdeğerdir. Dokular üzerindeki astrenjan etki bakterilcrin uygun büyümc ortamından mahrum kalmasına neden olur ve dolaylı olarak antibakteriyel etki yaratır. Tanenler aynı zamanda ağrıyı ve kaşıntıyı azaltan hafif topikal anestezik etki de sergiler. Cadı fındığının yanı sıra, diğer tanen içeren bitkilerden bir kısmı da diyare ve astrenjan ilaçlara yanıt veren diğer hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Bkz. Böl.5.5.1 ve Tablo 5.4). Harici kullanım için genel olarak preparatların (Tablo 8.1) renkleri tanen varlığı nedeniyle sarı ya da kahverengidir. Tanen içeriği arttıkça renk de koyulaşır. Bu oluşan reaksiyon sebebi ile, cadı fındığı ürünlerinde ham drog 24 saat boyunca suda bekletilir daha sonra distile edilir ve distilata etanol eklenerek elde edilen ekstreler (hamamelis/cadı fındığı suyu) formülasyonda kullanılır. Ne yazık ki bu distilatlar neredeyse hiç aktif tanen içermezler.



Şekil 8.4. ▲ Cadı fındığı çiçek durumu *(Hamamelis virginiana)*.

Bununla birlikte bu distilat preparatlarının, kanama süresini kısaltması ve tavşanlarda vazokonstrüktif etki oluşturması şaşırtıcıdır (Hänsel ve ark., 1993 a), ancak bu aktiviteye etanol de neden olabilir.

Aynı preparat, 22 sağlıklı denek ve 5 atopik nörodermatit hastası üzerinde test edildiğinde antienflamatuar etki göstermiş ve kutanöz hiperemiyi azaltmıştır (Sorkin, 1980). Randomize ve çift kör iki çalışmada *Hamamelis* distilat kremi 2 grupta toplam 24 sağlıklı denekte UV radyasyonu ve selofan bant sarma nedeniyle sırt derisinde ortaya çıkan kızarıklığın gelişimini de inhibe etmiştir (Korting ve ark., 1993). Aynı araştırmacılar orta derecede şiddetli atopik egzeması olan 72 hasta üzerinde çift kör ve randomize bir klinik çalışma gerçekleştirmiştir. Tüm hastalarda *Hamamelis* distilat kremi (5.35 g *Hamamelis* distilatı/100 g) 14 gün boyunca vücudun bir tarafına uygulanmıştır. Her birinde 36 hastanın yer aldığı 2 grup oluşturulmuştur ve vücutlarının diğer tarafına ilaçsız taşıyıcı ya da %0.5 hidrokortizon içeren krem uygulanmıştır. Etkiler yarı-kantitatif klinik skorlama sistemi kullanılarak 7'nci ve 14'üncü günlerde değerlendirilmiştir. Hidrokortizon, sadece baz kremden farklı bir sonuç üretmeyen *Hamamelis* distilatı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek etkinlik sergilemiştir (Korting ve ark., 1995).

Aynı preparatın 22 sağlıklı denek ve 5 atopik nörodermatit hastası üzerinde enflamasyonu ve kutanöz hiperemiyi azalttığı tespit edilmiştir (Sorkin, 1980). Bir diğer randomize çift kör çalışmada ise 22 nörodermatit hastası üzerinde *Hamamelis* merhemi ile glukokortikoid merhemi karşılaştırılmıştır. 3 haftalık tedavi sonrasında her iki merhem de kutanöz semptomlarda anlamlı (en az %50) iyileşme sağlamıştır.

Hamamelis ekstreleri ve tanen içeren diğer bitkilerden elde edilen preparatların ortak bir endikasyonu da Evre I ve II hemoroit hastalığıdır. Yüksek oranda (%10) *Hamamelis* kabuğu ekstresi içeren bir kombinasyon ürün (Eulatin® marka merhem), iki farklı klinik deneyde 75 ve 90 kişiden oluşan Evre I hemoroit hastası üzerinde test edilmiştir. 3 Haftalık tedavi sürecinde hastaların %70-90'ında tipik semptomlarda (kanama, acı, kaşıntı, yanma) önemli azalma tespit edilmiştir. Çift kör çalışmalar sonucunda *Hamamelis* merheminin etkinliğinin kortikoid merhem ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür (Knoch, 1991; Knoch ve ark., 1992).

1985 tarihli Komisyon E monografının 1990 tarihli ilavesinde *Hamamelis* yaprakları, kabuğu ve ince dallarından elde edilen preparatların endikasyonları şu şekilde sayılmıştır: "hafif cilt yaraları, lokal cilt ve mukoz membran enflamasyonları ve variköz damarlardan kaynaklanan şikayetler". Önerilen doz; cilde ve mukoz membranlara günde birkaç sefer topikal olarak uygulanan 0.1-1.0 g ham drog eşdeğeridir. Bilinen herhangi bir kontrendikasyonu, yan etkisi ya da ilaç-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır (Blumenthal ve ark., 1998)

8.2.3 Ezan çiçeği Yağı

Ezan çiçeği (*Oenothera biennis*, Onagraceae familyası) yaklaşık 1 m boya ulaşan iki yıllık bir bitkidir. Bitki ilk yıl sadece taban kısımlarında rozet yaprakları üretir ve infertildir. İkinci yılında ise bitki tıbbi amaçlar için hekzan ile ekstre edilen, %25'e kadar sabit yağ içeren tohumlar taşımaya başlar.

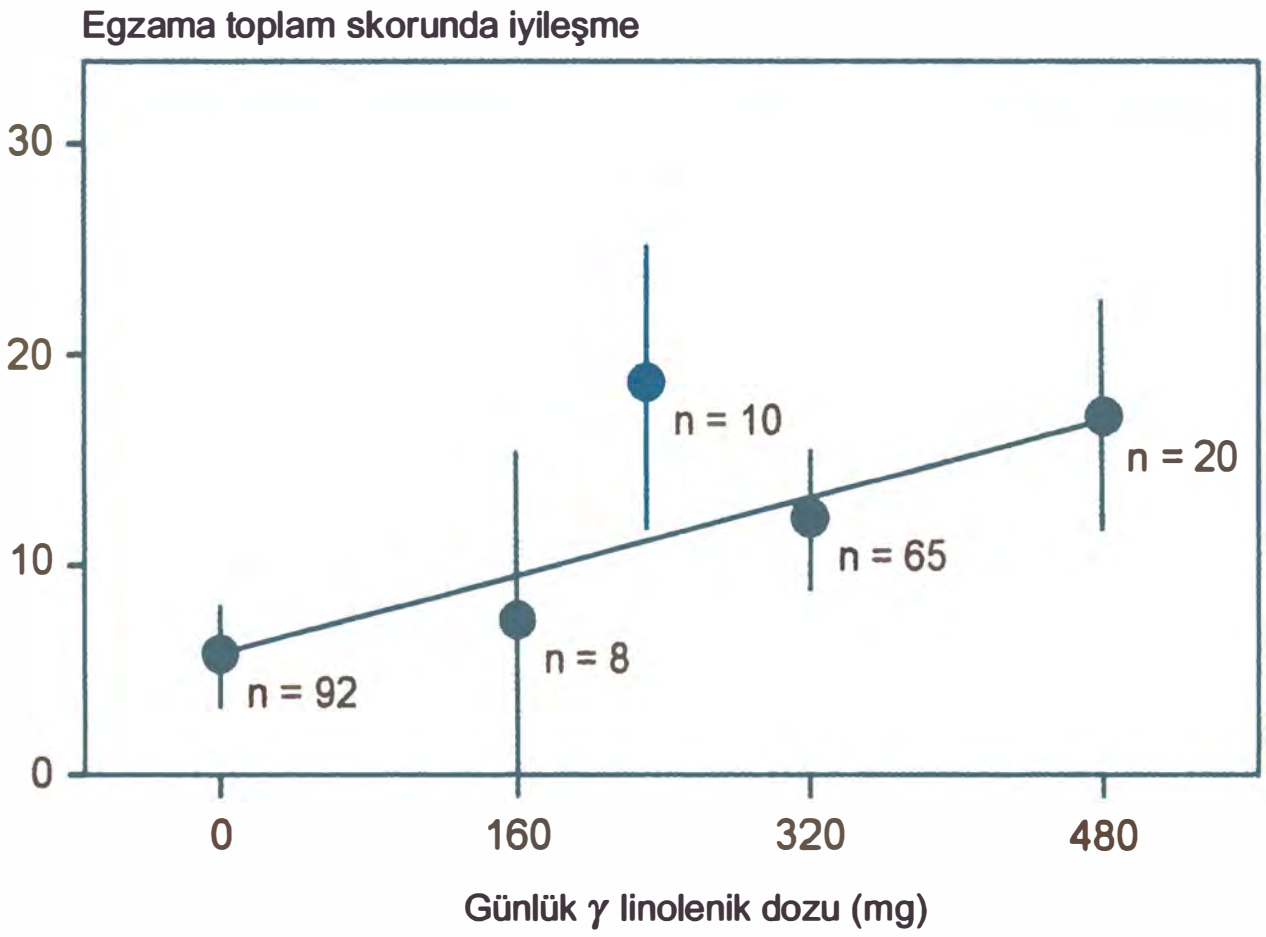
Bu ekstre %60-80 oranında γ-linoleik asit ve %8-14 oranında γ-linolenik asit (GLA, linoleik asidin insan bedeninde desatürasyonu ile ortaya çıkan bir omega-6 yağ asididir) içerir. Nörodermatit hastalarında bu dönüşümden sorumlu olan enzimin (Δ-6-desatüraz) yetersiz olduğu bildirilmiştir ki bu da bu endikasyon için ezan çiçeği yağının terapötik etkinliğini açıklamaktadır (Manku ve ark., 1984; Morse ve ark., 1989).

5'i paralel ve 5'i de çapraz 10 plasebo kontrollü çalışma bir meta-analizde incelenmiş ve değerlendirilmiştir (Morse ve ark., 1989). Bu çalışmalarda yaklaşık 200 atopik egzemalı hasta yer almıştır. Çalışmaların çoğunda tedavi süresi 8 ila 12 hafta arası ve günlük doz 160-480 mg GLA eşdeğeri olan 2 ila 6 g ezan çiçeği yağı (EPO, marka adı Epogam®) olarak verilmiştir. Etkinlik değerlendirmesi enflamasyon, kuruluk, pullanma, kaşıntı ve genel cilt gelişimi temelinde belirlenen toplam klinik skor kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 5 paralel çalışmanın 4 tanesinde hem hasta hem de hekim değerlendirmeleri plasebo grubuna kıyasla semptom skorlarında anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Kaşıntı üzerindeki etki özellikle dikkat çekicidir. Elde edilen sonuçlar kullanılan günlük doza göre incelendiğinde, tedavi yanıtının doza bağlı olduğu tespit edilmiştir (Şek. 8.5). Ayrıca klinik semptomlardaki iyileşme ile plazma dihomo-γ-linolenik asit (DGLA) ve araşidonik asit (AA) düzeyleri arasında pozitif ilişki belirlenmiştir (Şek. 8.6) ki bu da varsayılan biyokimyasal etki mekanizması ile uyumludur. Çapraz çalışmalarda öncelikle ezan çiçeği yağı ile tedavi edilen hastalarda anlamlı bir artı etki tespit edilmiştir ve bu da terapötik etkinliğin daha ileri bir kanıtı olarak yorumlanmıştır. Toplam terapötik skora dayalı global iyileşme oranı, paralel çalışmaların 4 tanesinde %25, plasebo kontrollerde ise %2 olarak hesaplanmıştır. Anlamlı olmayan tek paralel çalışmada plasebo iyileşme oranı ise %31'dir (Bamford, 1985). Son çalışma, plasebo uygulanmış hastalarda plazma DGLA ve AA seviyelerindeki anlamlı yükselmenin diğer çalışmalardan farklı olduğunu göstermiş ve bu nedenle de sonuçların ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Kronik dermatitli hastalar üzerinde gerçekleştirilen sonraki iki plasebo kontrollü terapötik deneyde daha önceki yıllarda elde edilen pozitif sonuçlar teyit edilememiştir ve bu endikasyon için etkinlik hâlen soru işaretidir (Berth-Jones ve Brown, 1993; Whitaker ve ark., 1996).

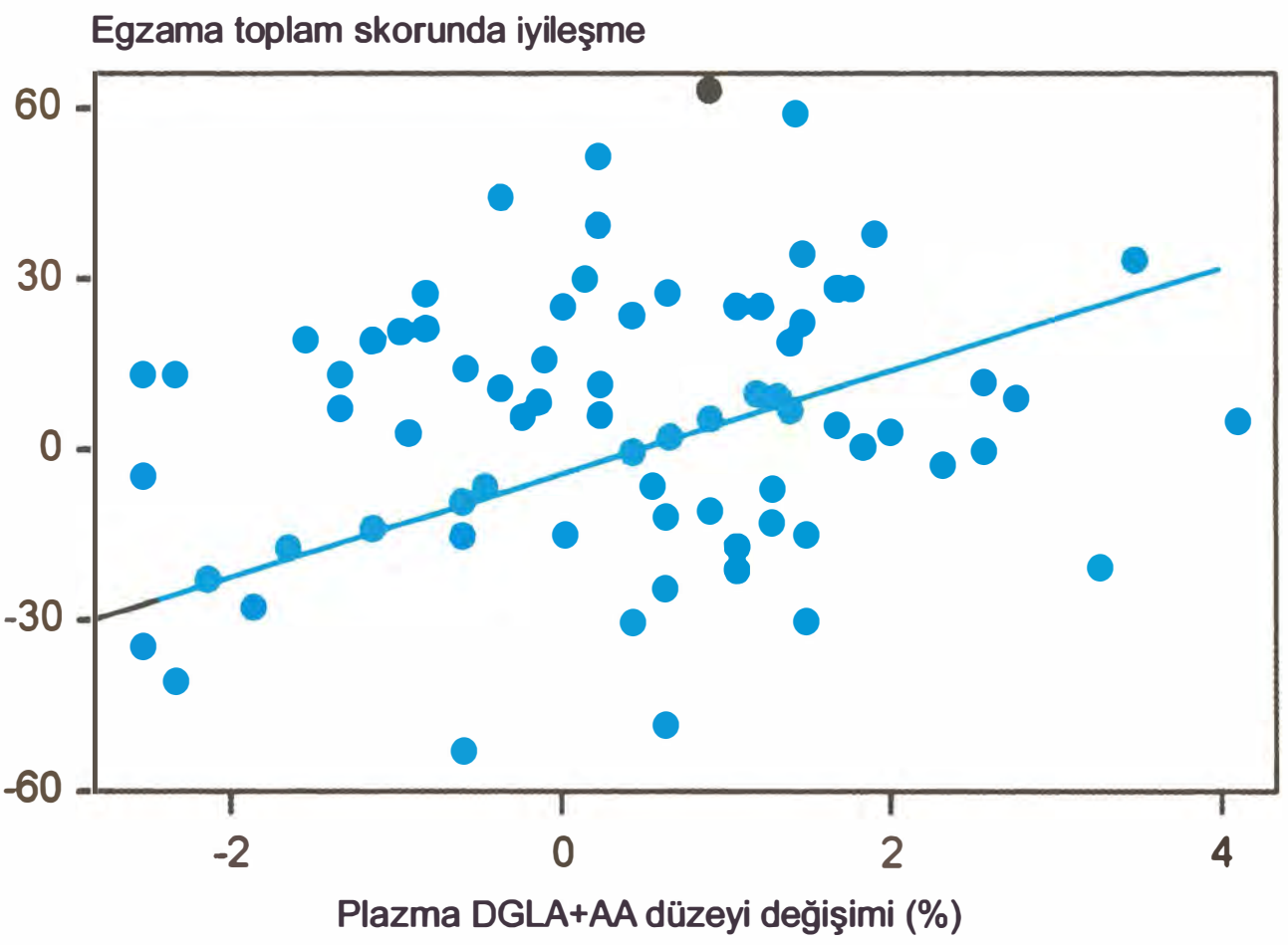
Uzun süren kontrolsüz ve çok merkezli bir çalışmada 179 atopik egzema hastası günlük 4 g EPO (320 mg GLA eşdeğeri) ile 3 ay ile 4 yıl arası değişen sürelerde tedavi edilmiştir. 179 hastanın 111'inde tedavi sırasında semptomlar iyileşmiştir. Bu çalışmada sadece 2 hastada advers etki bildirilmiştir; bir hasta tedavi sırasında abdominal rahatsızlık şikayeti bildirmiş olup ikinci hastada hafif ödem gözlenmiştir (Stewart ve ark., 1991).

Atopik dermatitte topikal EPO'nun bariyer işlevi üzerindeki etkisi de 20 atopik dermatitli hastanın dahil edildiği iki popülasyonda yapılan taşıyıcı-kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. Ezan çiçeği yağının stratum corneum bariyeri üzerinde stabilize edici etkisi olduğu görülmüştür, ancak bu etki amfifilik emülsiyonda değil yağ içindeki su emülsiyonunda gözlenmiştir. Bu nedenle taşıyıcı seçimi de topikal olarak uygulanan EPO'nun etkinliğinde önemli bir faktördür (Gehring ve ark., 1999).

Dermatolojik endikasyonları ve diğer kullanımlarının yanı sıra GLA'nın premenstrüal sendromda profilaktik kullanımı da patogenetik unsurlar temelinde tartışılmaktadır (Konig ve ark.,1999). Bu endikasyon üzerine gerçekleştirilen 1996 kontrollü klinik çalışmanın incelendiği meta analizden elde edilen sonuç daha az ikna edicidir (Budeiri ve ark., 1996).



Şekil 8.5. ▲ Ezan çiçeği yağı ile alınan γ-linolenik asit dozunun bir fonksiyonu olarak egzema hastalarındaki iyileşme. 4 Klinik çalışmanın meta-analizinin sonucu (Morse ve ark.,1989).



Şekil 8.6. ▲ Plazma dihomo-γ-linolenik asit (DGLA) ve araşidonik asit (AA) düzeyleri ile klinik iyileşme arasındaki ilişki. Şekil 8.5'teki ile aynı hastalar (Morse ve ark.,1989).

Almanya'da 0.5 g EPO (40 mg GLA eşdeğeri) içeren kapsüllerin atopik egzemanın tedavisi ve semptomlarının hafifletilmesinde kullanımı onaylanmıştır. Yetişkinler için günlük doz 2-3 g EPO'dur. Bazı vakalarda bulantı, sindirim bozukluğu ve baş ağrısı görülebilir (Hänsel ve ark.,1993 b).

8.2.4 Diğer Dermatolojik Etkili Bitkiler (alfabetik sıra ile)

Aloe. Aloe cinsinden farklı bitkisel preparatlar, laksatif olarak (aloe lateks) veya enflamatuar cilt rahatsızlıklarının topikal tedavisinde (aloe jeli) kullanılmaktadır. Her iki preparat için de bitkinin kökeni ve droğun üretim süreçleri Bölüm 5.6.4.4'te ele alınmaktadır. Aloe jel temel olarak polisakkarit içeren ama antrakinon içermeyen bir drogdur. Deneysel çalışmalar antimikrobal ve antienflamatuar özelliklerini olduğunu ortaya koymuştur. Sedef hastalığı, herpes (uçuk) ve zor iyileşen yaraların tedavisinde merhem, masaj ürünü veya jellerin terkibinde yer alırlar. Kontrollü 10 klinik çalışma (7 tanesi topikal kullanım) üzerinde gerçekleştirilen sistematik bir incelemede sedef ve genital uçuk hastalarında terapötik etkisi olduğu tespit edilmiştir (Vogler ve Ernst, 1999). Radyasyon nedenli cilt lezyonlarının önlenmesi amacıyla kullanımında tatmin edici bir etkinlik kanıtı elde edilememiştir. Advers etki olarak alerjik cilt reaksiyonları bildirilmiştir.

Bittersweet *(dulcamara)*, sofur bitkisinin (*Solanum dulcamara*, Solanaceae familyası) gövdesinden, bitki yapraklarını döktükten sonra güz ve bahar mevsimlerinde elde edilmektedir. Bu bitkinin ekstreleri, kortizon benzeri etkiler gösteren steroidal saponinler içermektedir (Frohne, 1992). Çok merkezli bir klinik çalışma, kronik egzaması ve cilt kaşıntısı olan hastalarda semptomların hafiflediğini göstermiştir (Hölzer, 1992). 1990 tarihli Komisyon E monografında sofur'un "kronik egzamanın destekleyici tedavisinde" endike olduğu belirtilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen oral doz günlük olarak 1-3 g kuru bitkidir. Bu monografta sofur'un merhem formunda topikal kullanımı için spesifik doz önerilerinde bulunulmamakta, bilinen yan etkisi ya da ilaç-ilaç etkileşimi olmadığı ifade edilmektedir.

Aynısafa çiçeği (*Calendula officinalis*, Asteraceae familyası) cilt enflamasyonlarında, yaralarda, yanıklarda veya egzemada iyileşmeyi kolaylaştırmak ve granülasyonu arttırmak için merhem, soğuk infüzyon yağ (aynısafa yağı), infüzyon, tentür ve sıvı ekstre olarak kullanılmaktadır. Farklı yara modellerinde gerçekleştirilen deneylerde, bitkinin özellikle de sulu-alkollü ekstrelerinin belirgin bir yara iyileştirici etkisi olduğu belirlenmiştir. Aynısafanın yeni kan damarlarının oluşumunu uyarması bu etkiyi kısmen açıklamaktadır (Patrick ve ark., 1996). Yara iyileştirici etkiden sorumlu aktif bileşikler henüz belirlenememiştir. Bu duruma ilişkin bir hipotez ise bu etkinin uçucu yağın ve bitkide yüksek konsantrasyonda bulunan ksantofillerin sinerjik etkisine dayalı olduğu şeklindedir.

1986 tarihli Komisyon E monografında, aynısafa çiçeği preparatlarının dahili olarak oral ve faringeal mukozadaki enflamatuar rahatsızlıklarda ya da harici olarak bacak ülserlerinde ve zor iyileşen yaralarda kullanıldığı ifade edilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen dâhili kullanım dozu günlük 1-2 g kuru bitki düzeyindedir.

100 g uygun bir baz ile hazırlanan ve 2-5 g kuru bitki içeren merhem harici olarak uygulanır. Bilinen bir kontrendikasyonu, yan etkisi veya ilaç-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Aynısafa çiçeği preparatlarının farmakolojisi ve terapötik kullanımına ilişkin kapsamlı bir değerlendirme için Bkz. Isaac (1992).

Ekinezya (koni çiçeği), Amerikan yerlileri tarafından yılan sokmasından, enfekte olan yaraların tedavisine kadar pek çok rahatsızlıkta kullanılan Kuzey Amerika'ya özgü, Asteraceae familyasına mensup otsu bir bitkidir. Alman göçmeni Dr. H. C. F. Meyer bu Kızılderili bitkisini kullanarak 1871 yılında ilk ticari ekinezya ürününü üretmiştir. 1900'lerin başında bu bitki artık Avrupa'da da tanınmıştır. Orijinal tür (*Echinacea angustifolia* ve *E. pallida*) Avrupa'da yetişmemektedir, ancak mor koni çiçeği (*E. purpurea*) kültüre alınmış ve farklı farmasötik ürünlerde kullanılmıştır. 1996 tarihli Komisyon E monografında mor koni çiçeğinin toprak üstü kısımlarından elde edilen özsuyunu en az %15 oranında içeren yarı katı preparatların, lokal olarak yüzeyel ve zor iyileşen yaralarda tedavi için kullanılabileceği belirtilmektedir. Ekinezyanın hem haricen hem de immün sistemi uyarıcı olarak dahilen (Böl. 9.2), tüberküloz, lökoz, kollajen hastalıkları ve multipl skleroz gibi progresif sistemik hastalıklar için kullanımı kontrendikedir (Blumenthal ve ark., 1998). Bu kontrendikasyonlar kanıtlı klinik verilere değil, spekülatif ve teorik bilgilere dayanmaktadır (Blumenthal ve ark., 2003). Ayrıca Komisyon E kullanım süresinin maksimum 8 hafta ile sınırlı olmasını önermektedir. Bunun nedeni, bazı araştırmacılar tarafından ekinezya preparatlarının uzun süre kullanımının daha yüksek risk oluşturacağı düşüncesi ile yanlış değerlendirmeleridir. Ancak durum bu değildir. Komisyon E 8 haftalık bir kullanım sınırı belirlemiştir, çünkü ekinezyanın onaylı endikasyonlarının tamamının 8 haftalık bir süre içinde tedavi edilebildiği ve eğer semptomlar daha uzun sürerse muhtemelen daha agresif bir tedaviye gerek duyulacağı düşüncesinden kaynaklanmaktadır (Blumenthal ve ark., 2003).

Kantaron yağı, kantaron çiçekleri (*Hypericum perforatum*, St. John's wort, Clusiaceae familyası) ezildikten sonra zeytinyağı (25/100 oranında) içerisinde sıcak bir yerde bekleterek ya da kırmızı bir renk alana kadar 6 hafta boyunca gün ışığına maruz bırakarak hazırlanır. Bu "kırmızı yağın" tam bileşimi bilinmemektedir ancak kırmızımsı renk sadece hiperisinlerden değil, nihai üründeki çeşitli naftodiantron türevlerinden de kaynaklanmaktadır.

Kantaron yağı yanıklarda geleneksel bir tedavidir ve eski zamanlarda her köy demircisi acil durumlar için bu yağı yanında bulundurmuştur. St. John's wort'e ilişkin 1984 tarihli Komisyon E monografında, kantaron yağının "akut ve enfekte yaralarda, miyaljide ve birinci derece yanıkların tedavisinde ve tedavi sonrasında" haricen kullanıldığı belirtilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Bugün ise yanıkların bu yağ ile tedavisi, eski bir uygulama olarak görülmektedir.

Kantaron merhemi. 1/9 oranında St. John's wort (SJW) ekstresi içeren merhem preparatı, topikal olarak cilde uygulandığında immünomodülatör özellikleri açısından 8 denekte test edilmiştir. Hem ekstre hem de hiperforin içeriğinin epidermisteki lenfositik reaksiyon ve bölgesel T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu durumu kantaron preparatlarının enflamatuar cilt hastalıklarındaki kullanımı için bir gerekçe olarak yorumlamıştır (Schempp ve ark., 2000).

Bu çalışmanın devamında, hiperforin üzerinden standardize edilen kantaron kreminin plasebo karşılaştırmalı olarak subakut atopik dermatit tedavisindeki etkinliğini test etmek için prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hafif veya orta derece atopik dermatiti (ortalama SCORAD 44.5) olan 21 hastaya rastgele bir seçim şekli ile vücutlarının sol ya da sağ tarafına ya kantaron kremi (%1.5 hiperforin içeren standardize kantaron ekstresi kremi) ya da plasebo (renk olarak uyumlu baz) uygulanmıştır. 21 hastadan 18 tanesi çalışmayı tamamlamıştır. Cilt durumu; vücudun sağ veya sol yanı için modifiye SCORAD indeksi (ana sonuç ölçümü) kullanılarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Vücudun her iki yanında da cilt probleminde iyileşme görülmüş, ancak hiperforin kreminin tüm klinik vizitlerde (7, 14 ve 28'inci günlerde) baza kıyasla anlamlı derecede daha üstün olduğu gözlemlenmiştir. ($p<0.05$). Her iki grupta da ciltteki *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu azalmıştır, ancak hiperforin kremi plaseboya kıyasla daha iyi antibakteriyel aktivite sergilemiştir ($p=0.064$). Cilt toleransı ve kozmetik olarak kullanım kabulü hem hiperforin kremi hem de plasebo için iyi ya da mükemmel olarak değerlendirilmiştir (Schempp ve ark., 2003).

Kantaronun alkollü ekstrelerinin antidepresan etkileri Bölüm 2.2'de ele alınmaktadır.

Oğulotu yaprağı (*Melissa officinalis*, Lamiaceae familyası), 178 tıbbi bitkinin sulu ekstrelerinin uygulandığı doku kültürleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada güçlü virostatik özellikler sergiledikleri görülmüştür (May ve Willuhn, 1978). Aktif içeriğin Lamiaceae familyasına özgü tanenlerden olduğu düşünülmektedir. Bu gözlemlere dayalı olarak, oğulotu yaprağı ekstresinden hazırlanan bir krem preparatı *Herpes simplex* hastalarında test edilmiştir (Vogt ve ark., 1991). Ancak 1984 tarihli Komisyon E monografında ve 1990 tarihli ekte oğulotu yaprağı için *Herpes simplex* bir endikasyon olarak belirtilmemiştir.

Mahonya kökü ve kabuğu (*Mahonia* sp.), karamuk ile (*Berberis* sp.) yakından ilişkilidir. Bitkinin farklı bölümleri (özellikle de kökü) geleneksel tıpta sedef ve diğer cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Ekstreler ve bileşikleri (örn., izokinolein alkaloitleri, berberin), bu endikasyon için kullanımlarını açıklayacak antienflamatuar özelliklere sahiptir. Ancak iki plasebo kontrollü çalışmada sedef hastalarında mahonya kabuğunun merhem preparatları kullanılmış (Wiesenauer ve Lüdtke, 1996) ve tam bir terapötik etkinlik gözlenmemiştir. *In vitro* deneylerde berberinin mutajenik olduğu belirlenmiştir, ancak mahonya ekstrelerinde bu durum gözlenmemiştir. Güvenlikle ilişkili olası problemler ve etkinlik kanıtlarındaki yetersizlik dikkate alındığında allopatik (homeopatikten farklı olarak) mahonya ürünlerinin kullanımı artık Almanya'da onaylanmamaktadır (Hänsel ve ark., 1993 d).

Tıbbi maya Saccharomycetaceae familyasından *Saccharomyces cerevisae*'nın kuru veya taze hücrelerinden oluşur. 1988 tarihli Komisyon E monografında, tıbbi mayanın günlük ortalama 6 g dozda kronik akne ve fronkül tedavisine destek olarak kullanılabileceği onaylanmıştır. Yan etki olarak ise hassas bireylerde migren benzeri baş ağrısı ya da gaz görülebilir.

Canlı kuru mayanın diyare tedavisinde kullanımı Bölüm 5.5.3'te ele alınmaktadır.

Podofilllin, ya da podofillum reçinesi, Kuzey Amerika'nın doğusundaki ormanlık alanlara özgü çok yıllık bir bitki olan ayak otunun (*Podophyllum peltatum*, Mandrake, Berberidaceae familyası) köksap ve köklerinden elde edilmektedir.

Köklerin tutunduğu boğumlu ve dallı köksap 1 metreye kadar uzayabilir ve en az %4 oranında reçine içerir ve bunun da ana bileşiği podofilotoksindir. Podofilotoksin purgatif etkili olup deney hayvanlarında yüksek düzeyde embriyotoksiktir, fakat teratojenik değildir. Komisyon E'nin 1986 tarihli monografında podofillum reçinesinin harici olarak genital siğillerin tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir. Haftada 1 ya da 2 kere %5-25'lik alkollü çözelti ya da eşdeğer merhem şeklinde lokal olarak uygulanır. Uygulama yapılan cilt alanı 25 cm^2'yi aşmamalıdır ve komşu cilt alanları dikkatli şekilde korunmalıdır. Çok daha düşük konsantrasyondaki preparatların eşdeğer düzeyde etkinlik sergileyebildiğine dair kanıtlar mevcuttur (Edwards ve ark., 1988).

Çay ağacı yağı, *Melaleuca* (Myrtaceae familyası) cinsine ait birkaç Avustralya ağaç türünün (özellikle *M. alternifolia*) yapraklarından buhar distilasyonu ile elde edilen bir uçucu yağdır. Bu ağaçlar Yeni Güney Galler'in kuzeydoğusundaki sahil kesimlerine özgüdür ve günümüzde ticari amaçlarla tarımı yapılmaktadır. İlk Avustralya göçmenlerinin bu yağın antiseptik özelliklerini Aborjinlerden öğrendiği kayıt edilmiştir. Avustralya Aborjinleri çay ağacını kesikler, yanıklar ve böcek ısırıklarının tedavisinde kullanmıştır. Daha sonraki *in vitro* deneyler, çay ağacı yağının farklı bakteri ve fungus türlerinin gelişimini inhibe ettiğini göstermiştir (Saller ve ark., 1998). Bu keşif sayesinde çay ağacı yağı tüm dünyada kozmetik ürünlerde ve topikal ilaçlarda kullanılmaya başlanmıştır.

Çay ağacının bileşikleri çok sayıda ve komplekstir. Mevcut Avustralya standartlarında; maksimum %15 1,8-sineol ve minimum %30 (+)-terpinen-4-ol (ana antiseptik etkili bileşik) içermesi gerektiği belirtilmektedir (Olsen, 1997). α-terpineol ve linalol başta olmak üzere diğer bileşikler de antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunmaktadır (Carsen ve Riley, 1995). 1995 tarihinde kabul edilen bir Avustralya standardında çay ağacı yağının en az %30 terpinen-4-ol ve %15 sineol içermesi gerektiği kayıtlıdır.

Çay ağacı yağının antibakteriyel ve antifungal aktivitesi az sayıda klinik çalışmada test edilmiştir. Ayak tırnağı mantarı olan 117 hasta üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli, randomize ve çift kör bir çalışmada, çay ağacı yağının etkinliği %1 klotrimazol ile karşılaştırılmıştır. 6 ay boyunca günde iki kere uygulandığında iki tedavinin de birbirine yakın iyileşme sağladığı belirlenmiştir (Buck ve ark., 1994). Bir diğer çalışmada ise % 5'lik çay ağacı yağı jeli ile %5'lik benzoil peroksit losyonunun etkinliği hafif ila orta düzeyde akne sorunu olan 124 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Tek kör, randomize klinik çalışmada, 3 ay boyunca benzer denek gruplarında günlük uygulama karşılaştırılmıştır. Her iki uygulama da hem enflamasyonlı hem de enflamasyonsuz lezyonlarda anlamlı iyileşme sağlanmıştır, ancak enflamasyonsuz lezyonlarda benzoil peroksit daha etkili bulunmuştur. Öte yandan, çay ağacı yağı için daha az hastada (%79'a %44 oranı ile) kuruluk, batma, kızarıklık vb. gibi istenmeyen etkiler bildirilmiştir (Bassett ve ark., 1990). Çay ağacı yağı üzerinde yayımlanan nispeten daha az sayıdaki klinik çalışma (üç çalışmada kutanöz fungal enfeksiyon, bir çalışmada akne) üzerinde gerçekleştirilen bir meta-analizde sonuçların oldukça gelecek vaat edici olduğu ama henüz yeterince ikna edici olmadığı belirtilmiştir (Ernst ve Hantley, 2000). Çay ağacının alerjik cilt reaksiyonu riski bulunmaktadır. 28 gönüllüden 3 tanesinde yama testi güçlü derecede pozitif çıkmıştır (Rubel ve ark., 1998). Oral olarak kullanıldığında çay ağacı yağı toksiktir ve asla bu şekilde uygulanmamalıdır (Del Beccaro, 1994).

8.3 Post-travmatik ve Postoperatif Rahatsızlıklar

Künt travma sonucu oluşan hafif yaralanmalar (bereler, ezilmeler, burkulmalar) sonuçta ağrılı hareket kısıtlamalarına neden olan nörovasküler yaralanmalar, hematomlar ve ödemle ilişkilidir. Fizik tedavi yaralı bölgeyi hareketsiz ve yukarıda tutma şeklindedir ve soğuk kompres uygulanmasını da içerebilmektedir. Şişme ve enflamasyon için analjezik ve antienflamatuar ilaçlar da kullanılabilmektedir. İki tıbbi bitkinin –arnika ve karakafes otu – Avrupa geleneksel tıbbında yaralanmalarda harici kullanım açısından uzun bir geçmişi bulunmaktadır. Ham bromelain (ananas meyvesinden elde edilir) ve diğer bitkisel enzim preparatları dahili olarak alınır ve genellikle ameliyat sonrası şişmenin giderilmesinde kullanılır.

8.3.1 Bromelain

Ham bromelain, ananas bitkisinden (*Ananas comosus*, Bromeliaceae familyası) ve meyvenin gövdesinden elde edilen proteolitik enzimlerin bir karışımıdır. Her ne kadar yaygın bir şekilde yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin gastrointestinal sistemde emilmeden önce parçalanması gerektiğine inanılsa da oral olarak uygulanan bromelain'in belirli bir kısmının değişime uğramaksızın lenf ve kan akışına karıştığı sıçanlar, köpekler ve insanlarda kanıtlanmıştır (Seifert,1983; Steffen ve Menzel,1983). Sıçanlardaki emilim oranı ortalama %50 düzeyindedir. İnsanlarda bromelain'in biyoyararlanımına ilişkin henüz bir veri bulunmamaktadır.

Oral olarak uygulanan bromelain hayvan deneylerinde (sıçan pençe ödemi) antienflamatuar ve antieksudatif etki sergilemiştir. Tavşanlar ve insanlar üzerindeki çalışmalar protrombin süresinin ve kanama süresinin uzadığını göstermiştir (Hänsel ve ark., 1992c). 1993 yılında, Komisyon E, travma sonrası ve postoperatif ödemi olan hastalarda yapılan toplam 9 kontrollü klinik çalışmayı gözden geçirmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirilebilecek 5 çalışmadan 3 tanesinde pozitif, 2 tanesinde negatif sonuç elde edilmiştir. Komisyon ise "özellikle burun ve paranazal sinüslerde travma sonrası ve ameliyat sonrası akut şişlikte" tatmin edici bir terapötik etkinlik tespit edildiğini bildirmiştir. Önerilen günlük doz 2 ya da 3 kez alınan 80-320 mg bromelain düzeyindedir. Kullanım süresinin genellikle 8-10 günü aşmaması gerekir (Blumenthal ve ark., 1998).

Bromelaine aşırı duyarlılık bir kontrendikasyondur, yan etkiler ise gastrik rahatsızlık, diyare ve bazı alerjik reaksiyonlar şeklinde bildirilmiştir. Bromelain antikoagülanların ve platelet agregasyon inhibitörlerinin etkilerini arttırabilir. Bromelainin ve diğer enzim preparatlarının biyokimyası, biyoyararlanımı ve klinik kullanımı VanEimeren ve arkadaşları (1994) tarafından incelenmiştir.

8.3.2 Karakafes otu

Karakafes otu (*Symphytum officinale*, Boraginaceae familyası) kaba, tüylü yaprakları ve büyük mor-kırmızı çiçekleri olan, 50-100 cm'ye kadar büyüyen bir otsu Avrupa bitkisidir.

Kökler ve yapraklar yüksek müsilaj içeriğinin yanı sıra allantoin (köklerde %1.5'e kadar) içerir. Müsilajlar lokal olarak deri veya mukozadaki tahrişin sebep olduğu acıyı hafifletici veya giderici etkiler gösterirken, allantoin ise yaraların iyileşmesini arttırır ve hücrelerin rejenerasyonunu hızlandırır. 1990 tarihli Komisyon E monografında toprak üstü kısımların ve köklerin berelenme, ezilme ve burkulmaların tedavisinde endike olduğu belirtilmektedir (Blumenthal ve ark.,1998). Haricen kullanım için merhem ve diğer preparatların sadece %20 oranında kuru bitki veya eşdeğer miktarda ekstre içermesi gerekmektedir. Karakafes otu, sıçanlarda hepatotoksik, karsinojenik ve mutajenik etki gösterdiği bilinen doymamış pirolizidin alkaloitleri (PA) içermektedir. Bu bitkinin dahilen kullanımının insanlarda hepatik veno-oklüzif hastalığı tetiklediği belirlenmiştir. Bu nedenle monografta, dahilen günlük 1 mg PA'dan fazlasının ya da bitkinin yılda 4-6 haftadan uzun haricen kullanımına karşı uyarıda bulunulmaktadır. Eğer bir ürünün PA içeriği standardize edilmemişse ya da belirtilmemişse karakafes otunun ya da diğer PA içeren bitkilerin kullanılmaması gerekir. PA içeriği yüksek oranda değişkenlik gösterdiği ve doğal olarak hatta drogta da 10 kata kadar değişkenlik sergileyebileceği için sadece PA içeriğinin belirtildiği karakafes ürünleri terapötik olarak kullanılmalıdır (Michler ve Arnold,1996).

8.3.3 Arnika

Arnika çiçeği, Asteraceae familyasından Avrupa'nın dağlık bölgelerine özgü, 30-60 cm'ye kadar büyüyen, otsu, çok yıllık bir bitki olan *Arnica montana*'dan elde edilir (Şek.8.7). Büyük ve turuncu renkli çiçekler Haziran'dan Ağustos ayına kadar açar. 1996 tarihli Alman Farmakopesi'nde koruma altında olan ve kültürü yapılamayan *A. montana* yerine *A. chamissonis* (subsp. *foliosa*) çiçeklerinin kullanılabileceği belirtilmiştir. Ham drog %0.2-0.3 oranında uçucu yağ içerir. Arnika aktif bileşikler olarak helenalin ve diğer seskiterpen laktonları içerir. Bu bitki aynı zamanda %0.4-0.6 civarında flavon türevi bileşikler de içerir. Arnika geleneksel olarak, özellikle de haricen uygulama için tentür formunda kullanılmaktadır. Almanya'da arnika bazlı merhemler satılmaktadır.

Arnika preparatlarının etkilerine ilişkin deneysel çalışmalar, antimikrobiyal, antienflamatuar, solunum uyarıcı, pozitif inotropik ve tonus arttırıcı (uterus) etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Arnika preparatlarının terapötik olarak önemli antienflamatuar etkileri, farklı deneysel modellerle (sıçanlarda karragen nedenli pençe ödemi ve adjuvan artrit) de teyit edilmiş olan helenalin bileşiğine atfedilmektedir. Arnika preparatlarının haricen kullanımı helenalin türü seskiterpenlere duyarlı bireylerde kontakt dermatite neden olabilir. Arnika ürünlerinin alerjen potansiyeli hem helenalin konsantrasyonuna hem de krem formülasyonunda kullanılan taşıyıcıya bağlıdır. Arnika preparatlarının farmakoloji ve toksikolojisi Hänsel ve arkadaşları (1992b) ve Hörmann ve Korting (1995) tarafından kapsamlı şekilde incelenmiştir. Günümüzde arnika preparatlarına risk/yarar oranı açısından bir miktar temkinli yaklaşılmaktadır (Hörmann ve Korting, 1994).

1984 tarihli Komisyon E monografında arnika çiçeği preparatlarının; hematom, burkulma, berelenme, kırık ilişkili ödem, kas ve eklemlerin romatizmal rahatsızlıklarının tedavisinde haricen kullanım için endike olduğu belirtilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Orofaringeal enflamasyonlar, fronkül, yüzeysel tromboflebit, böcek ısırması ve sokması diğer endikasyonları içinde yer almaktadır.

Şekil 5.15. ▶ Arnika *(Arnica montana)*



Arnika alerjisi bitkinin kullanımını engellemektedir. Uzun dönem kullanımda yan etki olarak ödemli dermatitler ve egzema gelişebilir. Kompres için tentürler 3:1 ila 10:1 oranında sulandırılmalıdır ve merhemler maksimum %20-25 tentür ya da %15 arnika yağı içermelidir.

Not: Arnika'nın dahili kullanımı (yüksek oranda seyreltilmiş homeopatik preparatlar haricinde) önerilmemektedir. Arnika'nın solunum merkezi, kalp ve uterus üzerindeki etkileri, oral kullanımla ilişkili riskleri haklı çıkarmak için yeterince test edilmemiştir.

8.4 Romatizmal Rahatsızlıklar ve Dejeneratif Eklem Hastalıkları

Steroidal ve non-steroidal antienflamatuar ilaçlarla kıyaslandığında, bitkisel ilaçlar romatizmal rahatsızlıklar ve osteoartrit tedavisinde sadece küçük bir rol oynamaktadır.

Bazı bitkisel preparatlar enflamasyon modellerinde ciddi *in vitro* ve *in vivo* etkiler sergilemiştir. Avrupa'da yetişen tıbbi bitkiler arasında bu durum özellikle söğüt, ak kavak kabuğu, dişbudak kabuğu ve ısırgan uçlarından hazırlanan preparatlar için geçerlidir. Avrupa dışında yetişen tıbbi bitkiler arasında, Afrika şeytan pençesi ve Boswellia'nın (Hint buhuru) etkinliği üzerine farmakolojik veriler ve bazı klinik çalışmalar yayımlanmıştır. Chrubasik ve Wink (1997), romatizmanın bitkisel ilaçlarla tedavisine ilişkin mevcut farmasötik, farmakolojik ve klinik verileri incelemiştir. Bu bölümde bitkisel droglar, Almanya'da bu endikasyon açısından önem sıraları göz önüne alınarak sunulmuştur.

8.4.1 Şeytan pençesi (Devil's Claw)

Şeytan pençesi (*Harpagoghytum procumbens*, Şek. 8.8), Pedaliaceae familyasından Güney Afrika'ya özgü bir bitkidir. Bitkinin yumruları 3 cm kalınlığa ve 20 cm uzunluğa kadar büyüyebilir ve droğun hammaddesini oluşturur. Bu yumrular parçalara ayrılır ve 3 gün boyunca güneşte kurutulur. Afrika yerlileri bu bitkiyi acı tonik (acılık değeri 6000, Bkz. Böl. 5.1.2), antipiretik ve analjezik olarak kullanmışlardır. Şeytan pençesinde iridoit glikozitler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi ham drogtaki miktarı %0.5-1.6 arasında olan ana aktif bileşik harpagozit'tir. Alman Farmakopesi 10, kuru bitkinin harpagozit içeriğinin minimum %1 olması gerektiğini belirtmektedir.





Şekil 5.15.
▲ Çiçekli haldeki şeytan pençesi *(Harpagophytum procumbens)*.
▶ Şeytan pençesinin depo kökleri (ham drog).

Ham drog preparatları ve harpagozit düşük toksik etkiye sahiptir. Hidrofilik ve lipofilik ekstrelerin akut ve subakut toksisitesi sıçanlar ve farelerde test edilmiştir (vücut ağırlığına göre LD_{50} < 5-10 g/kg). Harpagozit'in intraperitonal olarak uygulanması sonrasında farelerdeki LD_{50} değeri 1-3 g/kg vücut ağırlığı olarak tespit edilmiştir (Erdös ve ark.,1978).

Bugüne kadar *Harpagophytum* preparatlarının farmakolojik etkileri üzerine yaklaşık 10 civarında orjinal çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalar, Wenzel ve Wegener (1995), Fleurentin ve Mortier (1997) ve Wegener (1998, 2000) tarafından özetlenmiştir. Analjezik ve antienflamatuar etkiler; radyan ısı testi, sıçan pençe ödemi, adjuvan artrit, UV eritemi ve pamuk-pellet granülom testi gibi bilinen hayvan modellerinde test edilmiştir. Çalışmaların çoğunda pozitif analjezik ve antienflamatuar etkiler gözlenmiş, ancak doz başına antienflamatuar etki indometazinden en az 10 kat daha zayıf olarak saptanmıştır (Fleurentin ve Mortier, 1997).

Ana bileşik olan harpagozit'in farmakokinetik özellikleri 10 gönüllü üzerinde test edilmiştir. Deneklerden 7 tanesi tek doz şeklinde %25 harpagozit içeren özel bir ekstreden 400 ya da 600 mg, diğer 3 denek ise %9 harpagozit içeren bir ekstreden 600, 1200 ya da 1800 mg almışlardır. Maksimum serum düzeylerine (doza bağlı olarak ortalama 10-50 ng/mL) uygulamadan yaklaşık 1.3 ila 3.5 saat sonra ulaşılmıştır. Eliminasyon yarı ömrü 3.7 ile 6.4 saat arasında değişmiştir. Plazma testleri, spesifik enflamatuar mediyatörlerin bifazik ve doza bağlı olmayan inhibisyonunu ortaya çıkarmıştır (Loew ve ark., 2001).

Kontrollü çalışmalar, kontrolsüz çalışmalar, gözlemsel çalışmalar ve klinik deneyim raporlarından oluşan yaklaşık 20 makale, şeytan pençesinin aktif osteoartrit, bel ağrısı ve romatizma şikayetleri olan hastalardaki terapötik etkinliği ile ilgilidir (araştırma: Wegener, 1998 ve 2000, Chrubasik ve Wink, 1998; Ernst ve Chrubasik, 2000; Chrubasik ve ark., 2003). 5 plasebo kontrollü, çift kör çalışma yayımlanmıştır. Bir çalışmada 2 ay boyunca günlük olarak 2 g toz haline getirilmiş ham droğun verildiği ve romatizmal şikayetleri olan 89 hasta yer almıştır. Temel test kriteri, ağrıya hassasiyet (0-10 arasında puanlanmış) ve parmak ucu ile taban mesafesi (cm cinsinden) olarak belirlenmiştir. Her iki parametrede de plaseboya kıyasla 30 ve 60 günlük sürelerde anlamlı iyileşme sağlanmıştır (Lecomte ve Costa, 1992). Bir diğer plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, kronik sırt ağrısı olan 118 hastaya 4 hafta boyunca günlük olarak 2.4 g *Harpagophytum* ekstresi (50 mg harpagozit eşdeğeri) verilmiştir. 109 hastanın sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Doğrulayıcı parametre Arhuser sırt ağrısı endeksi olarak belirlenmiştir. İndekste her iki uygulama grubu için de iyileşme izlenmiş, *Harpagophytum* grubunda %20 ve plasebo grubunda da %8 iyileşme olduğu kaydedilmiştir. Uygulama grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırmada belirlenen anlamlılık değeri oldukça düşük olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ancak ağrısız hasta sayısında (şeytan pençesi grubunda 54 hastadan 9 tanesi, plasebo grubunda 54 hastadan 1 tanesi) istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.01$) tespit edilmiştir (Chrubasik ve ark., 1996). Bir diğer plasebo kontrollü, çift kör çalışmada farklı romatizmal hastalık semptomları olan 100 hasta (aktif osteoartrit, bel ağrısı, yumuşak dokularda romatoid tutulum) yer almıştır. Günlük doz 5 g ham drog eşdeğeri olan 2.5 g ekstre olarak belirlenmiştir. 30 günlük uygulama sonrasında, plasebo gruplarındaki 41 hastada halen ağrı varken *Harpagophytum* gruplarında 7 hastada ağrı görülmüştür (Schmelz ve ark., 1997).

Bir diğer plasebo kontrollü, çift kör çalışmada kronik bel ağrısı olan 197 hasta yer almıştır. 4 haftalık bir süre boyunca 50 mg ya da 100 mg harpagozit içeren standardize ekstreden 600 mg ya da 1200 mg/gün doz verilerek plasebo ile karşılaştırılmıştır. Temel sonuç ölçümü, ilave analjezik ilaç kullanmaksızın ağrısı olmayan hasta sayısı olmuştur. Tedavi

süresinin sonunda ağrısız hasta sayısı plasebo grubunda 3, 600 mg/gün ekstre verilen grupta 6 ve 1200 mg/gün ekstre verilen grupta ise 10 olarak saptanmıştır ($p< 0.05$) (Chrubasik ve ark., 1999).

Çift kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada da *Harpagophytum*'un kas ağrısının duyusal, motor ve vasküler mekanizmaları üzerindeki etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Klinik etkinlik ve tolere edilebilirliğin yanı sıra olası etki mekanizmaları da deneysel aljezimetrik yöntemlerle analiz edilmiştir. İlgili çalışma sırt, omuz ve boyunda hafif veya orta düzeyde kas gerilmesi ya da hafif kas ağrısı olan hastalarla gerçekleştirilmiştir. Ekstre grubuna günde 2 x 480 mg *Harpagophytum* ekstresi verilmiştir. Uygulama süresi 4 hafta olarak belirlenmiştir. 14 gün aralıklarla gerçekleştirilen veri kaydında görsel analog ölçeği, basınç algometresi testi, antinosiseptif kas refleksi kaydı, kas katılık testi, EMG yüzey aktivitesi, kas iskemi testi, klinik global skor ve sübjektif hasta ve hekim değerlendirmeleri kullanılmıştır. Ekstre grubunda toplam 31 hasta, plasebo grubunda ise toplam 32 hasta ile uygulama yapılmıştır. 4 haftalık uygulama sonrasında ekstre grubunda klinik global skorda, hasta ve hekim değerlendirmelerinde açık bir klinik etkinlik olduğu bulunmuştur. Görsel analog ölçekte, basınç algometrisi testinde, kas katılık testinde ve kas iskemi testinde oldukça anlamlı etkiler tespit edilmiştir. Plasebo grubunda; antinosiseptif kas refleksi kaydında ya da EMG yüzey aktivitesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tolere edilebilirlik iyi düzeyde olup herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (Goebel ve ark., 2001).

1998 tarihli Komisyon E monografında şeytan pençesinin; anoreksi, hazımsızlık (bu bitki acıdır!), ayrıca dejeneratif kas iskelet sistemi hastalıklarının destekleyici tedavisi için endike olduğu belirtilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Gastrik ve duodenal ülserler ise kontrendikasyonları olarak belirtilmiştir. Anoreksi için günlük önerilen doz 1.5 g ham drog iken eklem rahatsızlıkları için 4.5 g olarak önerilmiştir. Anoreksi için Avrupa Fitoterapi Bilimsel Kooperatifi (ESCOP), günde 3 sefer 1-3 g ham droğa eşdeğer bir doz önermektedir; bu değer de Komisyon E monografında önerilen miktarın yaklaşık 2 katıdır (ESCOP, 2003).

8.4.2 Söğüt Kabuğu, Dişbudak ve Akkavak

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında söğüt kabuğu preparatlarının kullanımı Bölüm 4.2.1.4'te ele alınmıştır. Antienflamatuar kullanımına ilişkin olarak ise son dönemde diz ve kalçasında aktif osteoartriti olan 78 hasta üzerinde dikkate değer bir plasebo kontrollü, çift kör çalışma gerçekleştirilmiştir. Arınma dönemi sonrasında test ilacı grubundaki hastalara günlük 1400 mg söğüt kabuğu ekstresi (240 mg salisin eşdeğeri) verilmiştir. Hastalardan, diğer analjezik ya da antiromatizmal ilaçları kullanmamaları istenmiştir. Temel hedef kriteri; 14 günlük tedavi süresinin başından sonuna kadar WOMAK ağrı skorlamasındaki iyileşme olmuştur. Temel kriterin tedavi amacına yönelik analizi, söğüt kabuğu tedavisinin plaseboya göre belirgin ($p <0.05$) bir üstünlüğünün olduğunu göstermiştir. Benzer bir sonuç WOMAK alt skorlarında, ağrı ölçeğinde ve hareket kısıtlaması ölçeğinde de elde edilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında söğüt kabuğu grubunda advers etki daha az düzeyde saptanmıştır (28'e 17). Aynı dönemde 10 sağlıklı denek üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 9.8 µmol/L'lik maksimum serum salisilik asit düzeyi 1.4 g söğüt kabuğu ekstresinin kullanımından 4 saat sonra ölçülmüştür. 40 mg asetilsalisilik asit te tek doz olarak kullanıldığında benzer serum düzeylerine ulaşmaktadır.

Araştırmacılar, söğüt kabuğu ekstresindeki salisilatın gözlenen etkiden tek başına sorumlu olmayacağı ve bu nedenle söğüt kabuğunun ilave antienflamatuar ve analjezik etkili bileşiklerinin de olması gerektiği sonucuna varmıştır (Schmidt, 1998).

Diğer iki çalışmada da spesifik olmayan sırt ağrısı olan hastalar yer almıştır. Her birinde 114 hasta bulunan iki grup üzerinde açık bir çalışma gerçekleştirilmiş, hastalar rastgele bir şekilde 4 hafta boyunca 240 mg salisin içeren söğüt kabuğu ya da 12.5 mg COX-2 inhibitörü (rofecoxib) kullanacakları gruplara ayrılmıştır. Elde edilen sonuçlar Arhus endeksi ile ölçülmüştür. 4 haftalık uygulama sonunda, toplam indeks yaklaşık %20, ağrı bileşeni ise yaklaşık %30 oranında iyileşme göstermiştir. Uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Chrubasik ve ark., 2001). Çift kör bir çalışmada, bel ağrısı olan 210 hastaya rastgele bir şekilde oral olarak 120 mg ya da 240 mg salisin içeren söğüt kabuğu ekstresi ya da plasebo (0 mg) verilmiştir. Şiddetli ağrısı olan hastaların ağrılarını hafifletmeleri için ilaç olarak tramadol kullanmalarına da izin verilmiştir. Temel sonuç ölçütleri, 4 hafta sonunda ağrısı olmayan hasta sayısı ve tramadol kullanım sıklığı olmuştur. Plasebo grubunda ağrısı olmayan hasta sayısı 4 (%6), 120 mg/gün doz uygulamasında 15 (%21) ve 240 mg/gün doz uygulamasında ise 27 (%39) olarak kayda geçmiştir ($p< 0.001$). Düşük doz ve yüksek doz söğüt kabuğu ekstresi kullanan hastalarla kıyaslandığında plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha çok hastanın tramadol'a gereksinim duyduğu tespit edilmiştir (Chrubasik ve ark., 2000).

Dişbudak kabuğu (*Fraxinus excelsior*) ve söğüt kabuğu gibi Avrupa akkavağı (*Populus tremula*) kabuk ve yaprakları da salisilat içerir. Avrupa akkavağı yaprak ve kabuğundan elde edilen ekstreler ve akkavak yaprağı, akkavak kabuğu, dişbudak kabuğu ve altınbaşak ekstreleri içeren kombine preparatlar özel hayvan modellerinde analjezik ve antienflamatuar etkiler göstermiştir. Yayımlanan klinik çalışmalarda kombinasyon ürünü olarak sadece Phytodolor® incelenmiştir. Bu ürün toplam 25 klinik deneyde kullanılmış ve bunlardan 4'ü romatoid ve dejeneratif eklem rahatsızlıkları olan hastalarla gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalar olup çoğunda etkinlik teyit edilmiştir. Çalışmalara katılan 1100'den fazla hastada advers etkilerin insidansı, sentetik antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilen paralel gruplardan 3 kat daha düşük olarak tespit edilmiştir (Jorken ve Okpanyi, 1996). Metodolojik yetersizlikler ve spesifik aktif bileşiklerin katkılarının belirsizliği nedeniyle Komisyon E, Avrupa akkavağı kabuğunun terapötik etkinliğini 1992 tarihli monografında düşük olarak belirlemiştir. Komisyon E, kombine ürünleri ayrı bir monografta değerlendirmemiştir ve terapötik çalışmalara ilişkin eleştirel bir meta analiz henüz yayımlanmamıştır.

Söğüt kabuğunun grip benzeri enfeksiyonu olan hastalarda analjezik olarak kullanımı Bölüm 4.2.2'de tartışılmıştır.

8.4.3 Isırgan otu Yaprağı

1987 tarihli Komisyon E monografı; ısırgan otu yaprağı ve ısırgan kökünü (*Urtica* türleri) içeren preparatların romatizmal şikayetlerdeki destekleyici tedavideki kullanımını onaylamıştır. Önerilen ortalama günlük doz 8-12 g ham drog ya da eşdeğer ekstre dozu olarak verilmiştir (Blumenthal ve ark.,1998). Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç içinde ısırgan içeren bir ürün bulunmaktadır ve bu ürünün satışı son yıllarda ciddi şekilde artmıştır (Bkz. Tablo A2, A3 ve A4). Bu ısırgan yaprağı ekstresi 20 osteoartrit hastası ve 20 sağlıklı denek üzerinde *ex vivo*/*in vitro* çalışmalarda test edilmiştir.

Sitokin salımı, her bir denekten alınan heparinize tam kanda uyarılmış ve daha sonra üst fazda sitokin konsantrasyonu belirlenmiştir. Hastalar ve sağlıklı denekler 21 gün boyunca günlük olarak yaklaşık 1.4 g ısırgan yaprağı ekstresi kullanmışlardır. Hastalar ve sağlıklı deneklerden 7'nci ve 21'inci günlerde alınan kan örneklerinde ölçülen uyarılmış sitokin konsantrasyonları başlangıç düzeylerine kıyasla anlamlı derecede düşmüş ve araştırmacılar bu sonucu antienflamatuar etki olarak yorumlamışlardır (Obertreis ve ark., 1997). Aynı ürün 8955 hasta ile gerçekleştirilen 3 haftalık bir gözlemsel çalışmada test edilmiştir. Hastaların sadece %1.2'sinde advers reaksiyon görülmüş; 57 gastrointestinal şikâyet (%0.64), 12 alerjik reaksiyon (%0.3) ve 6 kaşıntı (%0.07) şikayeti rapor edilmiştir (Ramm ve Hansen, 1997). Açık bir pilot çalışmada, akut artritte toz edilmiş ısırgan yaprağının terapötik etkinliği test edilmiştir. Her birinde 20 hasta bulunan iki grup ya 200 mg diklofenak ya da 50 mg diklofenak artı 50 g ısırgan tozunu günlük olarak 2 hafta boyunca kullanmıştır. Hedef parametreler; akut evre plazma protein düzeyi (CRP) ve klinik şikayetler için hastanın kendisini değerlendirdiği ve ayrıca hekimin de hastasını değerlendirdiği şikâyet ölçeği olmuştur. Her iki grupta da bu kriterlerle ölçümlenen sonuçlar hemen hemen aynı olmuştur. Araştırmacılar, ısırgan yaprağı preparatlarının non-steroidal antienflamatuar ilaçların etkilerini arttırdığı sonucunu çıkarmışlardır (Chrubasik ve ark., 1997).

8.4.4 Boswellin

Akgünlük ağacından (*Boswellia serrata*, Burserace familyası) elde edilen oleo-gom-rezin (hem uçucu yağ hem de zamk içeren reçine), Ayurvedik tıp sisteminde halk ilacı olarak osteoartrit, romatizma, gut ve sedef hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Reçinede bulunan boswellik asitlerin bir dizi hayvan modelinde de ortaya konulan antienflamatuar özellikleri bulunmaktadır (Ammon, 1996; Singh ve ark., 1996; Shao ve ark., 1998; Wildfeuer ve ark., 1998). *B. serrata*'dan elde edilen oleo-gom-rezin, 1985 ile 1990 yılları arasında toplam 260 romatoid artrit hastasının yer aldığı klinik çalışmalarda test edilmiştir (inceleyen Etzel, 1996) ve bir çalışma da 50 ülseratif kolit hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir (Gupta ve ark., 1997). Ancak metodolojik farklılıklar nedeniyle bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, Almanya'da Boswellin içeren bir tıbbi ürünün onaylanması için yeterli bulunmamıştır. Ön çalışmaların umut vaat eden sonuçlarının teyit edilebilmesi için nitelikli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Son dönemde dizinde osteoartriti olan 30 hasta ile kontrollü, çift kör ve çapraz bir çalışma gerçekleştirilmiş olup, hastalara 8 hafta boyunca günlük 1000 mg *B. serrata* ekstresi ya da plasebo verilmiştir. Ekstre kullanan hastalarda ağrı, şişlik ve hareket sınırlılığı açısından anlamlı düzelmeler kaydedilirken radyografik bulgularda herhangi bir gelişme görülmemiştir (Kimmatkar ve ark., 2003).

8.5 Ağrı Tedavisi

Ağrıyı hafifletmek için cildin uçucu yağlar ya da rubefiyanlarla yapılan masajın kökeni geleneksel tıbbın çok derinlerine dayanır. Kozalak yağı, kafur, kapsaisin preparatları, nane yağı, keklik üzümü yağı ve alkol ile ovma bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlgili Komisyon E monografının hazırlandığı dönemde, bu preparatlar üzerine herhangi bir kontrollü terapötik çalışma yayımlanmamıştır. Mevcut ampirik kanıtlar bu ilaçların benzer bir etki mekanizmasına sahip olduğunu, yani organla ilişkili cilt bölgelerinin (kafa bölgeleri) ilgili spinal nöronlar aracılığıyla irritasyon sağlayarak ağrının yatıştırılmasına neden olduğunu önermektedir. Ancak 1990'lardan sonra hastalar ve gönüllüler üzerinde pek çok kontrollü çalışma gerçekleştirilmiş, özellikle de nane yağı ve kapsaisin preparatlarına odaklanılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, her iki tıbbi bitki için de etki mekanizması ve terapötik etkinliğe dair daha spesifik bilgiler sunmuştur.

8.5.1 Nane Yağı ve Tansiyon Nedenli Baş Ağrısı

Çift kör ve çapraz tasarımlı bir çalışmada %10 nane yağı ya da ökaliptüs yağı içeren etanol çözeltileri 38 sağlıklı denekte plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çözelti frontotemporal alana topikal olarak uygulanmış ve soğukluk hissedilen süre, diğer grupla karşılaştırmak suretiyle termoelektrotlar ve görsel analog ölçek kullanılarak ölçülmüştür. Ökaliptüs yağından olumlu sonuç alınamamış ancak nane yağı ciltteki soğuk reseptörlerini 30 dakikadan uzun bir süre uyarmayı başarmıştır. Bu etki C liflerinin aracılık ettiği ve baş ağrısının patogenezinde kilit rol oynayan ve derin ağrıyı inhibe edebilen soğuğa duyarlı olan A-delta liflerinin aktivasyonuna atfedilmiştir (Bromm ve ark., 1995; Göbel ve ark., 1995b).

Bu nörofizyolojik çalışmalara dayalı olarak bir diğer araştırmacı grubu da plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma ile aynı nane yağı ve ökaliptüs yağının etkinliğini, deneysel iskemi ve sıcak nedenli baş ağrısı üzerinde test etmişlerdir. Çapraz tasarımlı bu çalışmada 32 sağlıklı denek yer almıştır. Alında ve şakaklarda geniş bir cilt alanına küçük doz ölçüm süngeri kullanılarak 4 farklı test preparatı uygulanmıştır. Etanol içindeki nane yağı, deneysel olarak uyarılmış ağrı hissi üzerinde anlamlı bir etki oluştururken, ökaliptüs yağı bu etkiyi göstermemiştir (Göbel ve ark., 1994, 1995a).

Aynı araştırmacı grubu (Göbel ve ark., 1996) daha sonra 4 adet plasebo kontrollü, çift kör çapraz çalışma ile nane yağının etkinliğini asetaminofen ve asetilsalisilik asit ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmalardan 3'ü tansiyon nedenli baş ağrısı (en yaygın baş ağrısı türüdür, yaşam boyu prevalansı popülasyonun yaklaşık %30'udur) olan hastalarla gerçekleştirilirken, 1'i ise migren nedenli baş ağrısı olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışmalarda baş ağrısı atakları çift kör klinik tasarımla rastgele belirlenen sıra ile tedavi edilmiştir. Her atakta, hastaya iki kapsül ilaç (plasebo veya 1 g asetaminofen veya 1 g asetilsalisilik asit) oral olarak ya da %10 nane yağı preparatı veya üzerinde nane yağı yazan plasebo çözeltisi topikal olarak uygulanmıştır. Test ilacının uygulanması ve oral olarak kullanımından sonra zamanın bir fonksiyonu olarak klinik ağrı yoğunluğu temel çalışma kriteri olarak kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmedeki temel değişken "anlamlı klinik iyileşme" olup, 0 ile 4 arasında puanlanmıştır: şiddetli (4 puan), orta (3 puan), hafif (2 puan), çok hafif (1 puan) ve hiç baş ağrısı olmaması (0 puan). Ağrı yoğunluğu, baş ağrısı nedeniyle güçten düşme ve ikame ilaç kullanımları ikincil kriterler olarak değerlendirilmiştir.

4 çalışmanın ana sonuçları Tablo 8.2'de özetlenmektedir. Tansiyon nedenli baş ağrısı olan 190 hasta, migreni olan 102 hasta değerlendirilmiştir. Tansiyon nedenli baş ağrısı olan

hastaların çoğu nane yağı tedavisine yanıt olarak plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sergilemiş ve asetaminofen veya asetilsalisilik asit ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir, ancak migren hastalarında plasebo, nane yağı ve asetaminofen grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür. Bu çalışmalar bize nane yağının %10'luk etanol çözeltisinin, alın veya şakaklara topikal olarak uygulandığında tansiyon nedenli baş ağrısının yoğunluğunu azaltmada asetaminofen ve asetilsalisilik asit ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Öte yandan, nane yağı migren kaynaklı baş ağrıları üzerinde etkili değildir. Göbel ve arkadaşlarının elde ettiği bazı sonuçlar Şek. 8.9'da grafik şeklinde sunulmaktadır.

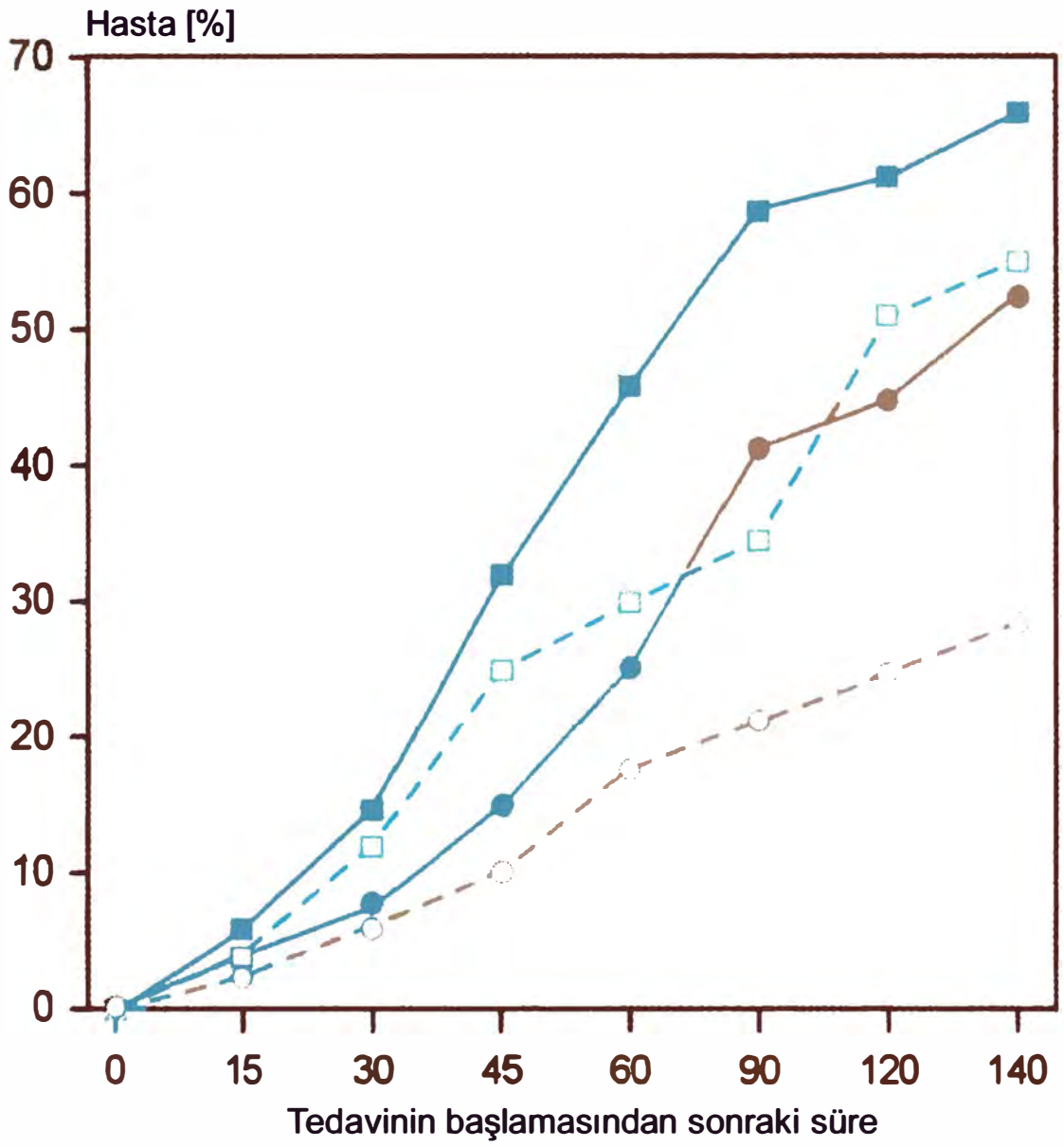
8.5.2 Capsicum (Acı biber) ve Lokal Uygulama ile Ağrı Rahatlatma

Farklı *Capsicum* türlerinin meyvelerinin sulu alkollü ya da yağlı preparatları artirit, romatizmal şikayetler ve farklı türde ağrılarda (özellikle alkollü ekstresi) geleneksel olarak kullanılan topikal ilaçlardır. Ana aktif bileşikler kapsaisinoidler (özellikle kapsaisin) olup farklı türlerde bu bileşiklerin içeriği, %0-1.5 arasında değişmektedir. Topikal olarak uygulandığında kapsaisin preparatları kızarıklık, ağrı ve sıcaklıktan oluşan bir yanıta neden olur. Bunun ardından uzun bir duyarsızlık sonrasında, duyu sinir liflerinde geri dönüşümlü olarak his kaybı gerçekleşir. Kızarıklık, ağrı ve sıcaklık birkaç saat içerisinde geçerken, antinosiseptif etkiler birkaç saat ile hafta arasında değişen süreler boyunca devam edebilir. Tekrar kullanımda kapsaisine verilen vasküler ve duyusal yanıtlar zayıflar ve sonunda ortadan kalkar (Hänsel ve ark., 1992d; Baron, 2000).

Tablo 8.2.
Göbel ve arkadaşları (1996, 1998a, b) tarafından tansiyon nedenli baş ağrısı ve migrenin tedavisinde nane yağının etkinliği üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar. Tüm çalışmalar plasebo kontrollü ve çapraz tasarımlıdır.

Hasta sayısı	Endikasyonlar	Test materyali	Kilit parametreler
41	Tansiyon nedenli baş ağrısı	%10 nane yağı ve 1 g asetaminofen	PI ***, PD *
105	Tansiyon nedenli baş ağrısı	%10 nane yağı ve 1 g asetaminofen	BKS **, PI **, SCI ***, Sub n.s.
102	Migren	%10 nane yağı ve 1 g asetaminofen	SCI n.s., PI n.s., PD n.s., Sub n.s.
44	Tansiyon nedenli baş ağrısı	%10 nane yağı ve 1 g asetilsalisilik asit	SCI ***, PI ***, PD n.s., Sub n.s.

Kısaltmalar: PI = Ağrı yoğunluğu, **SCI** = Ağrı yoğunluğunda anlamlı klinik iyileşme, **PD** = Ağrı nedeniyle güçten düşme, **Sub** = İkame ilaç kullanımı *= $p < 0.05$, ** = $p<0.01$, *** = $p < 0.001$ (nane yağının plasebo ile karşılaştırılması) **n.s.**: Anlamlı değil



Şekil 8.9. ▲ Tedavinin başlaması sonrasında farklı zamanlarda baş ağrısı yoğunluğunda anlamlı klinik iyileşme sergileyen 105 tansiyon nedenli baş ağrısı hastasının nispi yüzdesi (= evre 4, 3, 2'den 1 ya da 0'a düşüş) (Göbel ve ark., 1998a).

Elde bulunan bilgilere dayalı olarak 1990 yılında Komisyon E tarafından hazırlanan *Capsicum* (paprika) monografında, yarı katı preparatların (%0.02-0.05 kapsaisinoid), sıvı preparatların (%0.005-0.01 kapsaisinoid) ve flasterlerin "ergenlerde ve okul çağındaki çocuklarda omuz, kol veya spinal bölgedeki ağrılı kas spazmlarında" endike olduğu yer almaktadır. Bu monografta, *Capsicum*'un hasarlı ciltte veya *Capsicum* preparatlarına aşırı duyarlı hastalarda kullanılmaması gerektiği ifade edilmiştir. Duyu siniri hasarı riski nedeniyle 2 günden uzun süre topikal olarak kullanılmamalı ve uygulamalara en az 14 gün ara verilmelidir (Blumenthal ve ark., 1998). Aşağıdaki paragrafta da belirtildiği üzere bu zaman sınırlamaları artık geçerli sayılmamaktadır.

1990 tarihli Komisyon E monografının yayımlanmasından bu yana, nevraljiform ve romatizmal şikayetler için ve farklı nedenlerden kaynaklanan kaşıntı için topikal olarak kapsaisin içeren preparatların kullanımı üzerine bir dizi kontrollü klinik çalışma yayımlanmıştır.

Tablo 8.3 .

Diabetik polinöropati, postherpetik nevralji veya romatizmal rahatsızlıkları olan hastalarda kapsaisin kremi (%0.025) [a] veya kapsaisinoidler %0.075 [b], günde 4 kere) ile gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalar

İlk yazar, yıl	Hasta (kapsaisin grubu/plasebo)	Süre	Sonuç
Diyabetik polinöropati			
Chad, 1990 (b)	24/22	4	PGA n.s., PI n.s., PR*
Scheffler, 1991 (b)	28/26	8	PI*, PR*
Kapsaisin çalışma grubu,1991 (b)	138/139	8	PGA*, PI*, PR**
Tandan,1991 (b)	11/11	8	PGA*, PI n.s., PR n.s.
Postherpetik nevralji			
Bernstein, 1989 (b)	16/16	6	PGA*, PI*, PR**
Drake, 1990 (a)	15/15	4	PR n.s.
Watson, 1993 (b)	75/69	6	PGA*, PI*, PR*
Ellison, 1997 (b)	99/99	8	PGA***, PR**
Romatizmal rahatsızlıklar			
Deal, 1991 (a)	52/50	4	PGA*, PR *
Schnitzer, 1992 (a)	23/28	9	PI *

Kısaltmalar: PGA = Hekimin gerçekleştirdiği global değerlendirme, **PI** = Ağrı yoğunluğu, **PR** = Ağrıda hafifleme; **(a)** = %0.025 kapsaisin içeren krem, **(b)** = %0.075 kapsaisin içeren krem; * = p< 0.05, ** = p < 0.01, *** = p < 0.001, **n.s.** = Anlamlı değil.

Bu çalışmalarda, değişen süreler (2 ile 8 hafta arası) test edilmiştir. 9 adet plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen sonuç Tablo 8.3'te sunulmuştur. Bu çalışmaların çoğunda %0.075 kapsaisin içeren krem kullanılmıştır. Kapsaisin'in plaseboyla kıyaslandığında; özellikle de diabetik polinöropatisi veya postherpetik nevraljisi olan hastalarda oldukça iyi olduğu görülmüştür. Tedavinin yarıda kesilmesini gerektiren herhangi bir yan etki gözlenmemiş, ancak bazı durumlarda uygulama alanında yanma veya iğne batması hissi ya da enflamatuar reaksiyon bildirilmiştir. Bu şikayetler 2 hafta kadar devam etmiş ve daha sonra herhangi bir sekel kalmaksızın çözülmüştür. Bu çalışmalardan herhangi birinde nörotoksik yara kanıtına rastlanmamıştır. *Capsicum* preparatları ve saf kapsaisine ilişkin klinik deneyler Blumenthal ve arkadaşları (2003) tarafından derlenmiştir.

8.5.3 Migrenin Önlenmesi için Gümüşdüğme ve Veba Kökü/Kabalak

Gümüşdüğme (*Tanacetum parthenium*) 30-80 cm'ye kadar büyüyen, Asteraceae familyasına ait bir bitkidir. Kuvvetli aromatiktir ve kafura benzer bir kokuya sahiptir. Muhtemelen Doğu Akdeniz bölgesine özgü olan bu bitki, yüzlerce yıldır Avrupa'da ve 19'uncu yüzyıldan beri de Kuzey ve Güney Amerika'da tarımsal olarak üretilmektedir. Bu bitkinin ana bileşiklerinden birisinin partenolit (minimum içerik %0.2) olduğu bilinmektedir. Dioscorides

MS 1'nci yüzyılda gümüşdüğmeyi antipiretik olarak önermiştir ve İngiltere'de diş ağrısı ve baş ağrısı için 1700'lerden beri kullanılmaktadır.

Kullanımına duyulan ilgi, Birleşik Krallık'taki bir gazetenin migren şikayeti olan bireylerin bu tür atakları önlemek ya da şiddetini azaltmak için az miktarda yaprağın çiğnenmesinin yeterli olduğunu yazmasından sonra yeniden canlanmıştır. Bu da bu bitki üzerinde gerçekleştirilen ilk klinik araştırmaları gündeme getirmiştir ve yeni çalışmalar da halihazırda sürdürülmektedir.

Gümüşdüğmenin aktif bileşiğinin ne olduğu hâlen tartışmalıdır. Partenolit, plateletlerden serotoninin salınımını inhibe etmesinden dolayı uzun bir süredir ana aktif bileşik olarak düşünülmektedir. Kanada hükümeti ticari ürünlerde minimum %0.2 partenolit içeriğini bir kalite kriteri olarak belirlemiştir. Partenolit bileşiğinin, gümüşdüğmenin ana aktif bileşiği olduğuna ilişkin genel kanı artık "bir yargıya varmak için acele etme" olarak görülmektedir (Awang, 1998).

Hollanda'da gerçeklcştirilen bir çalışmanın sonuçları (De Weerdt ve ark., 1996), partenolit hipotezine gölge düşürmüştür. Bu çalışmada, her biri 0.5 mg partenolit içeren kurutulmuş gümüşdüğme etanol ekstresi içeren mikrokristal selüloz kapsüller kullanılmıştır. Çift kör, çapraz tasarımlı çalışmada, 4 ay boyunca bitkisel ekstre veya plasebo kapsülleri kullanan 50 hasta yer almıştır. Çalışmayı tamamlayan 44 hastada atak sayısı ya da işgünü kaybı açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

Yeterli partenolit konsantrasyonuna rağmen etanol ekstresinin etkisizliği, bu seskiterpen laktonun migren profilaksisindeki rolünün yeniden değerlendirilmesi gerekliliği olarak görülmüştür. Bir görüş ise uçucu yağ bileşiği olan *trans*-krizantenil asetat gibi diğer bileşiklerin de etkide bir rolü olabileceğini ama bunun doğrulanmasının gerektiğini öngörmektedir. Aynı zamanda bu bitkiden hazırlanacak preparatlar için bitkinin uygun varyetesinin kurutulmuş yapraklarının kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Migren profilaksisinde kullanılan genel doz günlük 25-125 mg aralığındadır. Gümüşdüğmenin migren ataklarının akut evresinde yararlı olduğu tespit edilmemiştir.

Bu endikasyon için etkinlik, 4 kontrollü klinik çalışma ile test edilmiştir. Bu deneylerin ilki (Johnson ve ark., 1985) bu bitkiyi en az 3 aydır kullanan 17 migren hastası ile gerçekleştirilmiş olup çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Katılımcılardan 8 tanesi günde 2 kere olmak üzere 25 mg gümüşdüğme yaprağı kullanmaya devam ederken 9 tanesi plasebo kullanımına geçirilmiştir. Plasebo grubunda migren ataklarının sıklık ve şiddetinde anlamlı bir artış tespit edilmiş olup bulantı ve kusma yaygın olarak saptanmıştır.

Sonrasında gerçekleştirilen çift kör, plasebo kontrollü çapraz çalışmada (Murphy, 1988) daha önce gümüşdüğme kullanmamış 72 hasta yer almıştır. 0.54 mg partenolit içeren bitki yaprağı, her biri 82 mg olan kapsüller halinde uygulanmıştır. 4 ay sonra çaprazlama gerçekleştirilmiş ancak sonuçlar 2 ayda bir değerlendirilmiştir. Yine gümüşdüğme uygulamasının migren ataklarının şiddeti ve sıklığındaki anlamlı düşüş ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Üçüncü çift kör, plasebo kontrollü çapraz çalışmada (Palevitch ve ark., 1997) 4 ay boyunca 57 hastada benzer pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bir diğer klinik çalışma (Pattrick ve ark., 1989) ise romatoid artrit hastalarının tedavisinde gümüşdüğmenin etkili olup olmadığını incelemek için tasarlanmış ancak açık şekilde yararlı sonuçlar elde edilememiştir.

Bu 4 çalışma üzerinde gerçekleştirilen iki derlemede ise gümüşdüğmenin migrenin tedavisinde etkili olabileceği ama etkinliğine ilişkin net bir karar vermek için daha fazla

klinik çalışmanın gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (Vogler ve ark.,1998; Pittler ve ark., 2000). Uzun dönem kullanımda bile gümüşdüğmenin güvenilirliği hiç sorgulanmamıştır.

Pek çok insan tarafından 10 yıla yakın sürede sürekli olarak kullanımında, herhangi bir kronik toksisite saptanmamıştır. Bazı örneklerde ağız ülserleri bildirilmiştir. Ancak bu yan etkinin incelendiği tek klinik çalışmada, plasebo (kurutulmuş lahana yaprağı) tüketen hastalarda gümüşdüğme kullananlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir ağız ülseri sıklığı bildirilmiştir (Murphy ve ark., 1988). Asteraceae (Papatyagiller ailesi) familyasının diğer üyelerine alerjisi olan bireyler gümüşdüğme kullanırken dikkatli olmalıdır.

Mor veba kökü/kabalak (*Petasites hybridus* L.) köksapından elde edilen standardize bir ekstrenin geliştirilmesi, migren ile mücadele konusunda yeni bir klinik yaklaşım doğurmuştur (Donald ve Brown, 2003).

Randomize, plasebo kontrollü ve çift kör 2 klinik çalışmada, standardize veba kökü ekstresinin (Petadolex®, Weber & Weber International GmbH & Co., Germany) migren tedavisindeki etkinliği test edilmiştir. İlk deneyde 60 migren hastası (ortalama yaş 28.7) randomize bir şekilde 12 hafta boyunca günde iki kere ya 50 mg Petadolex® ya da plasebo kullanacak şekilde gruplandırılmıştır (Grossmann ve Schmidrams, 2000). Uygulamanın dördüncü haftasından başlayarak Petadolex® grubunda migren atağı sayısında plasebo grubuna göre anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p< 0.05$). Plasebo grubu ile kıyaslandığında Petadolex® kullananlarda 12 haftalık sürede migren atağı sayısında %60 azalma sağlanmıştır. Başlangıçtaki değerlere göre migren günü sayısı, Petadolex® grubunda (başlangıçta 3.4 ± 1.6'dan 12 hafta sonra 1.7 ± 0.9 güne) plaseboya (3.0 ± 1.3'dan 2.6 ± 1.2 güne) kıyasla anlamlı şekilde düşmüştür ($p< 0.05$). Migren atağının süresi ve şiddeti de 8 hafta sonunda Petadolex® grubunda anlamlı şekilde azalmış ($p< 0.05$), ancak plasebo ile arasındaki fark 12'nci haftada anlamlı bulunmamıştır. Ortalama eşlik eden semptom sayısı (örn., Bulantı, kusma) Petadolex® grubunda plaseboya kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ($p <0.01$). 12 Haftalık denemenin sonunda herhangi bir advers etki bildirilmemiştir.

İkinci deneyde ise 202 migren hastası (yaş aralığı 19-65) 4 haftalık alıştırma dönemi sonrasında 12 hafta boyunca günde 2 kere ya 50 mg Petadolex®, ya 75 mg Petadolex® ya da plasebo alacak şekilde rastgele gruplandırılmıştır (Lipton ve ark., 2002). Birinci deney sonunda (her dört haftada migren atağı sıklığı) günde 150 mg Petadolex® kullanan hastalarda 1'nci (başlangıç), 2'nci, 3'ncü ve 4'üncü haftalarda migren ataklarının sıklığında sırasıyla %38, %44, %58 ve %51 azalma belirlenmiştir. Plasebo kullanan grupta ise bu değerler %19, %26, %26 ve %32 olarak tespit edilmiştir. 100 mg/gün dozda Petadolex® kullananların plaseboya kıyasla tedavi farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, plasebo ile kıyaslandığında günde 150 mg Petadolex® kullananlarda migren sayısında 3 aylık bir süre zarfında anlamlı azalma sağlanmıştır ($p< 0.001$). Başlangıç değerleri ile kıyaslandığında aylık ortalama migren atağı sayısında %50 azalma yakalanmış hastalar, tedaviye yanıt veren kişiler olarak kabul edilmiştir. Günde 150 mg kullanan grupta tedaviye yanıtın ortalama yüzdesinin (%68) plaseboya (%49) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Baş ağrısı yoğunluğu 3 ay boyunca değerlendirildiğinde de plaseboya kıyasla günde 150 mg Petadolex® kullanan grupta daha yüksek başarı elde edilmiştir ($p = 0.01$). 80 katılımcıdan 131 advers olay bildirimi alınmıştır; plasebo grubunda 23 hasta ve 100 mg ve 150 mg gruplarında sırasıyla 29 ve 28 hasta. Petadolex® kullanan hastalar tarafından en sık bildirilen ve en yaygın olan advers olay yanma hissiyle birlikte gastrointestinal şikayetler olmuştur (Petadolex® kullanan hastaların yaklaşık %20'si).

PA içermeyen ekstre kullanımında yan etkiler nadir olup öncelikli olarak hafif gastrointestinal şikayetler (bulantı, geğirme ve mide ağrısı), bazı vakalarda da kusma, diyare ve cilt kızarması/döküntü gözlenmiştir. Yakın bir dönemde veba kökünün standardize ekstresinin güvenilirliğine ilişkin bir bildirimde, 1976 ile 30 Haziran 2002 arasındaki advers olaylar ortaya konmuş ve üreticiye Almanya'dan 75 şüpheli advers reaksiyon bildirilirken diğer ülkelerden ise 18 spontan bildirim gelmiştir. Alman farmakovijilans kılavuzları ve standart operasyon prosedürlerine göre sadece 19 bildirimin muhtemelen ilaç tedavisinin uygulanması ile nedensel açıdan ilişkili olduğu ve 8 bildirimin de muhtemelen tedavinin değerlendirilmesi ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Bir kolestatik hepatit vakası, muhtemel veba kökünden kaynaklanan reaksiyon nedeniyle hipersensitivite reaksiyonu tanısı almıştır. Veba kökünün güvenliğine ilişkin çalışmaların eksikliği nedeniyle gebelik ya da emzirme sırasında ya da hepatit ya da diğer karaciğer rahatsızlıkları bulunan hastalar tarafından kullanılmamalıdır (Danesch ve Rittinghausen, 2003).

8.6 Formülasyonlar

Tekrarlayan Herpes Simplex (Uçuk)

Neredeyse tüm protein koagüle edici ve damar büzücü etkiye sahip maddeler herpes lezyonunun semptomlarını iyileştirebilir. Bu nedenle de "eau de cologne yüksek ateş nedenli uçukta harikalar yaratır" tarzı iddialar (Medical Tribune, 24 Ocak 1992) tamamen akla yatkındır. Eau de cologne %90 alkolden oluşur.

Rx	Eau de cologne	30.0 mL
	Talimatlar: Etkilenmiş alanın üzerine haricen hafifçe uygulayın.	

Alternatif:

Rx	Etanol %90	30.0
	Sitronella yağı	1 damla
	Talimatlar: Etkilenmiş alanın üzerine haricen hafifçe uygulayın.	

Enfeksiyöz Olmayan Dermatit

Akut enflamasyonlu alanlara ve küçük yaralara uygulanan astrenjan etkili bileşikler, yüzeyel hücre katmanlarını sıkar ve kurutur; bakteri istilasına karşı koruyucu bir bariyer oluşturur ve enflamatuar semptomları hafifletir. Tanenler, astrenjan etkili bileşiklerdir (Bkz. Tablo 5-4).

Akut egzama için örnek tarif:

Rx	Tannik asit	1.0 (3.0'e kadar)
	Saf su	100.0
	Talimatlar: Haricen uygulayın, su ile seyreltin ve kompres şeklinde uygulayın.	

Aşağıdaki tarif, hemoroit ve anogenital fissürler ve erozyonlar için oturma banyosu olarak kullanılabilir:

Rx	Tannik asit	5 .0
	Gliserol	100.0'e kadar
	Talimatlar: Haricen kullanın, 1:10 oranında su ile seyreltin.	

Koruyucu ve Soğutucu Merhem

Bitkisel bir ürün olan jojoba yağı günümüzde artık satılmayan spermaceti (balina yağı) yerine kullanılabilir. Yağ, berrak ve soluk sarı renkli, çalı formundaki jojoba (*Simmondsia chinensis*) bitkisinin olgun tohumlarından elde edilen bir sıvıdır. Alman Farmakopesi 10'da tarif edilen önceki yatıştırıcı merhem yerine geçen modifiye edilmiş koruyucu ve soğutucu merhem aşağıdaki şekilde formüle edilmektedir:

Rx	Sarı mum	3.5
	Jojoba yağı (sıvı)	4.0
	Yerfıstığı yağı	30.0
	Saf su	50.0
	Karıştırın ve haricen uygulayın.	

Ağrı ve Spazmlar

Almanya'da Franzbranntwein ("Fransız yanık şarabı") olarak bilinen ovma alkolü önceden konyak üretiminin bir yan ürünü olmakla birlikte günümüzde seyreltilmiş alkolün uçucu yağlar veya aromatik tentürlerle karıştırılması yoluyla üretilmektedir. Kas ağrısı ve spazmların tedavisinde pek çok kullanımı mevcuttur. Eski bir farmasötik tarif aşağıda sunulmaktadır:

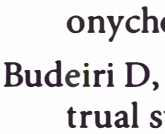
Rx	Sarı mum	3.5
	Jojoba yağı (sıvı)	4.0
	Yerfıstığı yağı	30.0
	Saf su	50.0
	Karıştırın ve haricen uygulayın.	

Ratanya (*Krameria triandra* ve *K.* spp., Krameriaceae familyası) tentürü ürüne konyak rengini verir. Franzbranntwein adıyla ticari olarak sunulan modern ürünler (Almanya'da) yeşil ya da renksiz olabilmektedir. Genellikle ardıç meyvesi yağı, ladin yaprağı yağı, cüce çam yağı, mentol, kafur ve timol içerir. Hem uçucu yağlar hem de alkolün rubefiyan (hiperemi uyarıcı) etkisi bulunur: %50'nin üzerindeki alkol konsantrasyonları hafif cilt irritasyonuna neden olur ve antiseptik etki sergiler. Ovma alkolü; kas ve eklem ağrısı, kas ağrısı, gerginlik veya berelenmelerde lokal hiperemi yaratmak için cilde ovularak sürülür; bu ürün aynı zamanda spor hekimliğinde ve bağ doku masajında da kullanılmaktadır. Alman

ovma alkolü farklı konsantrasyonlarda (hacmen %38 ile 45 arası) satılmakta ve saf halde ya da kafur veya ladin yaprağı yağı ile karışım şeklinde bulunmaktadır. ABD'de ovma alkolleri %70 denatüre etanol veya %70 izopropanolden oluşur.

8.7 Tıbbi Bitkisel Ürün

Bu bölümde ele alınan bitkisel **ilaçlar** endikasyonlarına göre 2003 tarihli Rote Liste'de 3 farklı kategoride yer almaktadır: "Analjezikler ve Antiromatizmal Ürünler", "Antienflamatuar Ajanlar" ve "Dermatolojik Ajanlar". Endikasyonlar örtüştüğü için Rote Liste'deki bazı papatya preparatları "Sindirim Sistemi" başlığı altında da listelenmektedir.



Kaynakça

Aertgeerts P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, Patzelt-Wnczler R, Rauhut K, Weigel B (1985) Vergleichende Prüfung von Kamillosan Creme gegenüber steroidalen (0,25 % Hydrocortison, o,75 % Fluocortinbutylester) und nichtsteroidalen (5 % Bufexamac) Externa in der Erhaltungstherapie von Ekzemerkrankungen. Z Hautkr 60: 270-277.

Ammon HPT (1996) Salai Guggal - Boswellia serrata: from a herbal to medicine to a specific inhibitor of leukotriene biosynthesis. Phytomedicine 3: 67-70.

Ammon HPT, Kaul R (1992) Pharmakologie der Kamille und ihrer Inhaltsstoffe. Dtsch Apoth Z132 (Suppl 27): 3-26.

Awang DVC (1998) Prescribing therapeutic feverfew (Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip., syn. Chrysanthemum parthenium (L.) Bernh.) Int. Med 1:11-13 Bamford JTM (1985)

Atopie eczema unresponsive to evening primrose oil (Linoleic and Gamma- linolenic acids. J Am Acad Dermatol 13:959-965. Baron R (2000) Capsaicin and nociception: from basic mechanisms to novel drugs. Lancet 356: 785-6.

Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RSC (1990) A comparative study of tea-tree oil versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. Med J Aust 153: 455-458.

Bernstein JE (1989) Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. J Am Acad Dermatol 21: 265-270.

Berth-Jones J, Brown A (1993) Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. Lancet 341:1557-60.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, *www.herbalgram.org*.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A et al. (eds). (2003) The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, TX: American Botanical Council.

Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J (1995) Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. Neurosci Lett 187:157-160.

Buck DS, Nidorf DM, Addino JG (1994) Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and chlotrimazole. J Fam Pract 38:601-605.

Budeiri D, Li Won Po D, Donan JC (1996) Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? Controlled Clin Trials 17: 60-8.

Capsaicin Study Group (1991) Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. Arch Intern Med 151: 2225-2229.

Carson CF, Riley TV (1995) Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of Melaleuca alternifolia. J Appl Bact 78: 264-269.

Chad DA (1990) Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? Pain 42:387-388.

Chrubasik S, Conradt C, Black A (2003) The quality of clinical trials with Harpagophytum pro-cumbens. Phytomedicine. 10: 613-23

Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E et al. (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. Am J Med 109: 9-14.

Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Grabner W (1997) Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba Urticae dioicae in acute arthritis: a pilot study. Phytomedicine 4:105-108.

Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt CH, Zappe H (1999) Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. European Journal of Anaesthesiology 16:118-129.

Chrubasik S, Kiinzel 0, Model A, Conradt C, Black A (2001) Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomised controlled study. Willow bark extract for low back pain. Rheumatology 40:1388-93.

Chrubasik S, Wink M (1998) Traditional herbal therapy for the treatment of rheumatic pain: preparations from devil's claw and stinging nettle. Pain Digest 8: 94-101.

Chrubasik S, Wink M (Hrsg) (1997) Rheumatherapie mit Phytopharmaka. Hippokrates Verlag Stuttgart.

Chrubasik S, Zimpfer CH, Schutt U, Ziegler R (1996) Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acutc low back pain. Phytomedicine 3:1-10.

Danesch U, Rittinghausen R. Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. Headache 2003; 43: 76-8.

De Weerdt GJ, Bootsman HPR, Hendriks H (1996) Herbal medicines in migraine prevention. Randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial for a feverfew preparation. Phytomedicine 3: 225-230.

Deal CL (1991) Treatment of arthritis with topical capsaicin - a double-blind trial. Clinical Therapeutics 13: 383-395. Del Beccaro MA (1994) Malaleuca oil poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 32: 461-4.

Donald J, Brown ND (2003) Standardized Butterbur Extract for Migraine Treatment: A Clinical Overview. HerbalGram 58:18-19.

Drake HF, Harries AJ, Gamester RE, Justin D (1990) Randomized double-blind study of topical capsaicin for treatment of postherpetic neuralgia. Pain 5 (Suppl.): 58.

Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN (1988) Podophyllotoxin 0,5 % VS, podophyllin 20 % to treat penile warts. Genetnourin Med 64: 263-265.

Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, Wender DB, Rowland KM, Molina R, Cascino TL, Vukov AM, Dhaliwal HS, Ghosh C (1997) Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neurpathic pain in cancer patients. Journal of Clinical Oncology 15: 2974-2980.

Erdös A, Fontaine R, Friehe H, Durand R, Pöppinghaus T (1978) Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie verschiedener Extrakte sowie des Harpagosids aus Harpagophytum procumbens DC. Planta Med 34: 97-108.

Ernst E, Chrubasik S (2000) Phyto-antiinflammatories. A systematic review of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Rheumatic Disease Clinics of North America 1:13-27.

Ernst E, Huntley A (2000) Tea tree oil: a systematic review of randomised clinical trials. Forsch Komplementärmed 7:17-20.

ESCOP (2003) Monographs of the medicinal uses of plant drug. Thieme Stuttgart New York, 2003 Etzel R (1996) Special extract of Boswellia serrata (H 15) in the treatment of rheumatoid arthritis. Phytomedicine 3: 91-94.

Fleurentin J, Mortier F (1997) Entzündungshemmende und analgetische Wirkungen von Harpagophytum procumbens und H. zeyheri. In: Chrubasik S, Wink M (eds) Rheumatherapie mit Phytopharmaka, Hippokrates Verlag Stuttgart: 68-76.

Frohne D (1992) Solanum dulcamara L. - Der Bittersüße Nachtschatten. Portrait einer Arzneipflanze. Z Phythother 14: 337-342.

Gehring W, Bopp R, Rippke F, Gloor M (1999) Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. Arzneim-Forsch/Drug Res 49(H): 635-642.

Göbel H, Fresenius J, Heinze A, Dworschak M, Soyka D (1996) Effektivität von Oleum menthae pi-peritae und von Paracetamol in der Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Nervenarzt 67: 672-681.

Göbel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D (2001) Effects of Harpagophytum procumbens LI 174 (devil's claw) on sensory, motor und vascular muscle reagibility in the treatment of unspecific back pain. Schmerz 15:10-18.

Göbel H, Schmidt G, Dworschak M, Stolze H, Heuss D (1995a) Essential plant oils and headache mechanisms. Phytomedicine 2:93-102.

Göbel H, Schmidt G, Soyka D (1994) Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algesimetric headache parameters. Cephalalgia 14: 228-234.

Göbel H, Stolze H, Dworschak M, Heinze A (1995b) Oelum menthae piperitae: Wirkmechanismen und klinische Effektivität bei Kopfschmerz vom Spannungstyp. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 177-184.

Grossmann M, Schmidrams H (2000) An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. Int J Clin Pharmacol Ther 38: 430-5.

Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Lüdtke R, Safayhi H, Ammon HPT (1997) Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with ulcerative colitis. Eur) Med Rs 2:37-43.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1992) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. 5th Ed., Vol. 4, Drogen A-D. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York: 817-831 (a); 342-357 (b); 272-280 (c); 660-680 (d).

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1993) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. 5th Ed., Vol. 5, Drogen E-O. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York: 367-384 (a); 929-936 (b); 476-479 (c); 747-750 (d).

Hausen HM, Busker E, Carle R (1984) Über das Sensibilisierungsvermögen von Compostiten-arten. VII. Experimentelle Untersuchungen mit Auszügen und Inhaltsstoffen von Chamomilla recutita L. Rauschert und Anthemis cotula L., Planta Med 50: 229-234.

Hölzer I (1992) Dulcamara-Extrakt bei Neurodermitis und chronischem Ekzem. Ergebnisse einer klinischen Prüfung. Jatros Dermatologie 6: 32-36.

Hörmann HP, Körting HC (1994) Evidence for the efficacy and safety of topical herbal drugs in dermatology: Part I: Anti-inflammatory agents. Phytomedicine 1:161-171.

Hörmann HP, Körting HC (1995) Allergic acute contact dermatitis due to Arnica tincture self-medication. Phytomedicine 4:315-317.

Isaac 0 (1992) Die Ringelblume. Botanik, Chemie, Pharmakologie, Toxikologie, Pharmazie und therapeutische Verwendung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Jakovlev V, Isaac 0, Flaskamp E (1983) Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhalts-stoffen. VI. Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Chamazulen und Matricin. Planta Med 49: 67-73.

Johnson ES, Kodam NP, Hylands DM, Hylands PJ (1985) Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. Br Med J 291: 569-573.

Jorken S, Okpanyi SN (1996) Pharmakologische Grundlagen pflanzlicher Antirheumatika. In: Loew D, Rietbrock N (eds) Phytopharmaka II, Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff, Stuttgart: 115-126.

Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R (2003) Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee - a randomized double-blind placebo-controlled trial. Phytomedicine 10: 3-7.

Knoch HG (1991) Hämorrhoiden I. Grades: Wirksamkeit einer Salbe auf pflanzlicher Basis. Münch Med Wschr 31/32: 481-484.

König D, Berg A, Keul J, Schäfer W, Zahradnik HP (1999) Prävention und Therapie mit essentiellen Fettsäuren. Bedeutung der Gamma-Linolensäure für die Pathogenese von prämenstruellem Syndrom, Migräne und Präeklampsie. Schweiz Zschr GanzheitsMedizin 11:130.

Körting HC, Schäder-Korting M, Hart H, Laux P, Schmid M (1993) Anti-inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. Eur J Clin Pharmacol 44:315-318.

Körting HC, Schäder-Korting M, Klövekorn W, Klövekorn G, Martin C, Laux P (1995) Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic exzema. Eur J Clin Pharmacol 48: 461-465.

Lampert ML, Andenmatten C, Schaffner W (1998) Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. Zeitschrift für Phytotherapie 19:197-128. Laux P, Oschmann R (1993) Die Zaubernuß - Hamamelis virginiana L. Z Phytofher 14:155-166.

Lecomte A, Costa JP (1992) Harpagophytum dans l'arthrose. Etude en double insu contre placebo. 370 2 Le magazine: 27-30.

Lipton RB, Gobel H, Wilkes K, Mauskop A (2002) Efficacy of Petasites (an extract from Petasites rhizome) 50 and 75 mg for prophylaxis of migraine: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 58 (Suppl 3): A472

Loew D (1997) Capsaicinhaltige Zubereitungen - Pharmakologie und klinische Anwendung. In: Chrubasik S, Wink M (eds) Rheumatherapie mit Phytopharmaka. Hippokrates Verlag Stuttgart: 149-160.

Loew D (1997) Pharmakologie und klinische Anwendung von capsaicinhaltigen Zubereitungen. Zeitschrift für Phytotherapie 18: 332-340.

Loew D, Möllerfeld J, Schrödter A et al. (2001) Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effect on eicosanoid biosynthesis in vitro ex vivo. Clin Pharmacol Ther 69:356-364.

Maiche AG, Grohn P, Mäki-Hokkonen H (1991) Effect of chamomile cream and almond ointment of acute radiation skin reaction. Acta Oncol 30:395-396.

Manku MS, Horrobin DF, Morse NL et al (1984) Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. Br J Dermatol 110: 643-648.

Mennet-von Eiff M, Meier B (1995) Phytotherapie in der Dermatologie. 9. Schweizerische Tagung für Phytotherapie. Z Phytother 17: 201-210. Michler B, Arnold CG (1996) Pyrrolizidinalkaloide in Beinwellwurzeln. Deutsche Apotheker Zeitung 136: 2447-2452.

Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JCM, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ, Jansen CT, Mattila L, Meigel W, Dettke TH, Wexler D, Guenther L, Bordoni A, Patrizi A (1989) Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. Br J Dermatol 121: 75-90.

Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JRA (1988) Randomized double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. Lancet ii: 189-192.

Nissen HP, Blitz H, Kreysel HW (1988) Profilometrie, eine Methode zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Kamillosan-Salbe. Z Hautkr 63:184-190.

Obertreis B, Teuscher T, Behnke B, Schmitz H (1997) Pharmakologische Wirkungen des Brennesselblätterextraktes IDS 23. In: Chrubasik S, Wink M (Hrsg) Rheumatherapie mit Phytopharmaka, Hippokrates Verlag Stuttgart: 90-96.

Olson C (1997) Australian Tea Tree Oil Guide. Kali Press, Pagosa Springs, Colorado, p 12.

Palevich D, Earon G, Carasso R (1997) Feverfew (Tanacetum parthenium) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. Phytother Res 11: 508-511.

Patrick KFM, Kumar S. Edwardson PAD, Hutchinson JJ (1996) Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of Calendula officinalis L. the European marigold. Phytomedicine 3:11-18.

Pattrick M, Heptinstall S, Doherty M (1989) Feverfew in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 48: 547-549.

Pittler MH, Vogler BK, Ernst E (2000) Efficacy of feverfew for the prevention of migraine (Con-chraine Review). In: The Conchrane Library Issue 3,2000. Oxford: Update Software.

Ramm S, Hansen C (1997) Brennesselblätter-Extrakt: Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Arthrose und rheumatischer Arthritis. In: Chrubasik S, Wink M (Hrsg) Rheumatherapie mit Phytopharmaka, Hippokrates Verlag Stuttgart: 97-106.

Rubel DM, Freeman S, Southwell IA (1998) Tea tree oil allergy: What is the offending agent? Report of three cases of tea tree oil allergy and review of the literature. Aust J Dermatol39: 244-7.

Saho Y, Ho CT, Chin CK, Badmaev V, Ma W, Huang MT (1998) Inhibitory activity of boswellic acids from Boswellia serrata against human leukemia HL-60 cells in culture. Planta Med 64:328-331.

Salier R, Berger T, ReicWing J, Harkenthal M (1998) Pharmaceutical and medicinal aspects of Australian tea tree oil. Phytomedicine 5: 489-95.

Scheffler NM (1991) Treatment of painful diabetic neuropathy with Capsaicin 0.075 %. J Am Ped Med Ass 81: 288-293.

Schempp CM, Windeck T, Hezel S,. Simon JC (2003) Topical treatment of atopic dermatitis with

St. John's wort cream - a randomized, placebo-controlled, double-blind half-side comparison. Phytomedicine 10 Suppl 4: in press 31-37.

Schempp CM, Winghofer B, Lütke R et al. (2000) Topical application of St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells. Br J Dermatoli42: 979-84.

Schilcher H (Hrsg) (1987) Die Kamille. Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Schmelz H, Hämmerle HD, Springorum HW (1997) Analgetische Wirkung eines Teufelskrallenwurzel-Extraktes bei verschiedenen chronisch-degenerativen Gelenkerkrankungen. In: Chru-basik S, Wink M (eds) Rheumatherpaie mit Phytopharmaka. Hippokrates Verlag Stuttgart: 86-89.

Schmid BM (1998) Behandlung von Cox- und Gonarthrosen mit einem Trockenextrakt aus Salix purpurea x daphnoides. Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Kinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Weidenrinde. Dissertation der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Schnitzer TH, Morton C, Coker S, Flynn P (1992) Effectiveness of reduced applications of topical capsaicin (0.025 %) hi osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism 35:123.

Singh GB, Singh S, Bani S (1996) Anti-inflammatory actions of boswellic acids. Phytomedicine 3: 81-85.

Sorkin B (1980) Hametum-Salbe, eine kortikoidfreie antiinflammatorische Salbe. Phys Med Rehab 21: 53-57-

Steffen C, Menzel J (1983) Enzymabbau von Immunkomplexen. Z Rheumatol 42: 249-255.

Stewart JCM, Morse PF, Moss M, Horrobin DF, Burton JL, Douglas WS, Gould DJ, Grattan CEH, Hindson TC, Anderson J, Jansen CT, Kennedy CTC, Lindskow R, Strong AMM, Wright S (1991) Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (Epogam): a multi-centre study. Journal of Nutritional Medicine 2: 9-15.

Tandan R (1992a) Topical Capsaicin in painful diabetic neuropathy. Diabetes Care 15: 8-18.

VanEimeren W, Biehl G, Tuluweit K (Hrsg) (1994) Therapie traumatisch verursachter Schwellungen. Adjuvante systemische Therapie mit proteolytischen Enzymen. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

Vogler BK, Ernst E (1999) Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. Br J Gen Pract 49: 823-8.

Vogler BK, Pittler MH, Ernst E (1998) Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. Cephalgia 18: 704-8.

Vogt HJ, Tausch I, Wöbling RH, Kaiser PM (1991) Melissenextrakt bei Herpes simplex. Allgemein-arzt 14: 832-841.

Watson CPN, Evans RJ, Watt VR (1988) Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. Can J Neurol Sei 15:197.

Wegener T (1998) Die Teufelskralle (Harpagophytum procumbens DC) in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. Zeitschrift für Phytotherapie 19: 284-294.

Wegener T (2000) Devil's Claw: From African Traditional Remedy to Modern Analgesic and Antiinflammatory. HerbalGram 50: 47-54.

Wenzel P, Wegener T (1995) Teufelskralle. Ein pflanzliches Antirheumatikum. Dtsch Apoth Z 135 (13): 1131-1144.

Whitaker DK, Cilliers J, de Beer C (1996) Evening primrose oil (Epogam) in the treatment of chronic hand dermatitis: disappointing therapeutic results. Dermatology 193:115-20.

Wiesenauer M, Lüdtke R (1996) Mahonia aquifolium in patients with psoriasis vulgaris: an intra-individual study. Phytomedicine 3: 231-235.

Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, Metzger G, Wehrmann M, Vogel U, Ammon HPT (1998) Effects of boswellic acids extracted from an herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. Arzneimittel-Forschung/Drug Res 48: 668-674.

Willuhn G (1995) Phythopharmaka in der Dermatologie. Z Phytother 16:325-342.

9 HASTALIKLARA KARŞI DİRENÇ ARTTIRAN BİTKİSEL ÜRÜNLER

Çevirenler:
Prof. Dr. Bülent KÖSE
Dr. Öğretim Üyesi Hale Gamze AĞALAR

Bitkisel ilaçlar doğal ve bütüncül tıp sisteminde oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hekimler ve hekim olmayan kişiler bu tür sistem temelli bitkisel iyileşme yaklaşımlarına önem vermemektedirler ki bu kitapta bu yöntemle bitkisel ilaçlar ve ürünler değerlendirilmektedir. Aslında, bu tip organ ve sistemlere göre hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkisel ilaçların dışında bu yaklaşıma uymayan iki bitkisel ilaç sınıfı bulunmaktadır: Adaptojenler ve immün stimülanlar. Adaptojenler vücudun fiziksel, kimyasal ve biyolojik stres faktörlerine karşı direncini arttırdıkları bilinen maddelerdir. İmmün stimülanlar ise vücudun enfeksiyon sebeplerine özellikle de bakteriyel ve viral patojenlere karşı non-spesifik savunma mekanizmasını aktive eden maddelerdir.

9.1 Adaptojenler

Her insan fiziksel olarak yoğun olduğu ve psikolojik olarak daha gergin olduğu dönemlerden geçebilir. Bu tür tekrarlayan stres genellikle zararlı değildir ve hatta yönetilebilir sınırlar içinde kaldığı sürece sağlık için yararlı olduğu söylenebilir. Ancak, bu stres faktörlerine yönelik toleransın derecesi bireyden bireye büyük değişim gösterir. Ayrıca, insanların yaşam döngülerinde 20 ile 30 yaş arasında genel stres toleransının maksimuma ulaştığı bir dönem bulunur. Tahminen yaklaşık 70 yaş civarında stres toleransı yarıya düşer (Hofecker, 1987). Genç insanlar tarafından kolaylıkla üstesinden gelinen pik yapmış olan stresli dönem, yaş ya da hastalık nedeniyle güçten düşen insanlar için yıkıcı olabilmektedir. Hassas mide, gastrik ülser ve hassas kolon bu kritik stresli dönemin bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek sekonder hastalıklardan sadece birkaçıdır.

Adaptasyon sendromları sadece günlük tıp uygulamalarında değil, farklı hayvan modellerinde de araştırılmıştır. Selye (1946) klasik çalışmasında, daha önce bir stres faktörüne maruz kalmanın sadece o stres faktörüne değil, diğer zararlı faktörlere karşı da direnç geliştirebildiğini ifade etmiştir. Sıçanlarda, örneğin, daha önceden soğuk, sıcak, efor ya da travma gibi çeşitli stres faktörlerine maruz kalmanın, normalde intravenöz olarak histamin enjeksiyonu ile uyarılan kör bağırsak enflamasyonunu engellediği belirlenmiştir. Psikolojik stres faktörlerinee daha önceden maruz kalan sıçanlar ölümcül düzeyde miyokardiyal nekroza neden olan papain enjeksiyonu gibi zorluklara karşı daha dirençli hale gelmiştir (Bajusz ve Selye, 1960).

Hormonal etkilerin, adaptasyon rahatsızlıklarının patofizyolojisinde etkili rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, sıçanlar normalde *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonuna karşı bağışıktır ama immünsupresif dozda kortizon (günde 20 mg) ile tedavi edildiklerinde tekrar duyarlı hale geldikleri görülmüştür. Somatotropik hormon (günde 6 mg) kortizon dozları ile birlikte aynı anda uygulandığında, hayvanlar *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı bağışıklıklarını yeniden kazanmıştır (Schole ve ark., 1978). Bu nedenle araştırmacılar, stresle ilişkili hormonların düzeylerinin diğer hormonların konsantrasyonları ile belirli bir ilişki içinde olduklarında homeostazı idame ettirmek için diğer hormonlarla sinerji içinde faaliyet gösterebildikleri sonucuna varmışlardır.

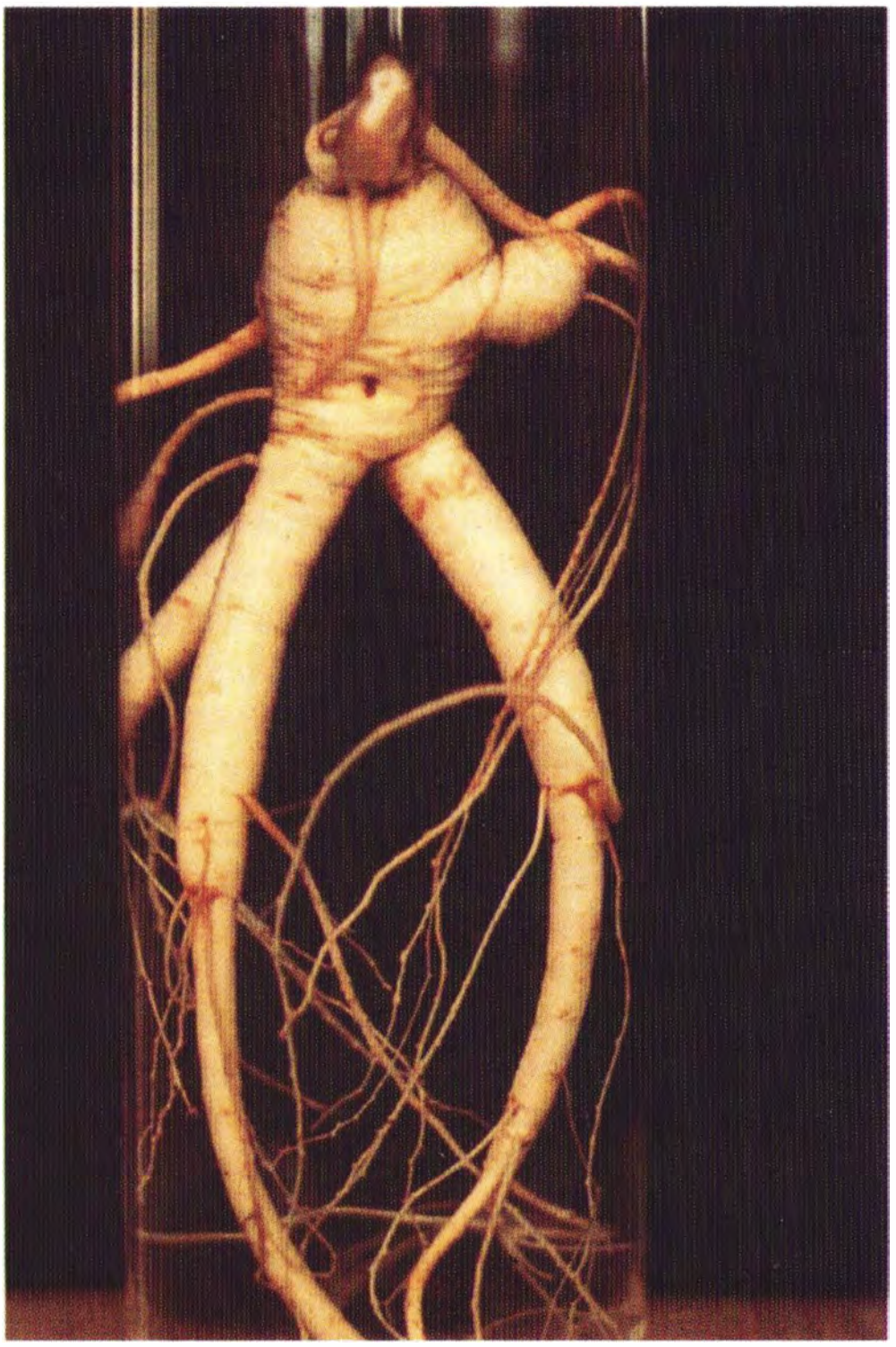
Bazı mikrobiyolojik (Farrow ve ark., 1978; Kaemmerer ve Kietzmann, 1983) ya da bitkisel kökenli (Brekhman ve Dardymov, 1969; Ciplea ve Richter, 1988; Wagner ve ark., 1994) maddeler deney hayvanlarında adaptojenik etkiler göstermiştir. Bu etkilerin çoğu canlı ve sağlıklı hayvanlarda değerlendirilmiştir ve kontrol gruplarına göre farklılıklar, sadece farklı streslere maruz kalan hayvanlarda gözlenmiştir. Anti-stres etki, stresin karakterine özgü değildir. Diğer bir deyişle etki, stresin bir enfeksiyon, toksin, radyasyon, travma, fiziksel veya psikososyal karaktere sahip olmasından bağımsızdır. Bu etkinin altında yatan mekanizma hayvanlar ya da insanlarda ortaya çıkarılamamıştır. Selye'nin akıl yürütme yolu kullanıldığında bu tür maddelerin adaptasyon evresini geliştirip, tükenme evresini geciktirerek ya da engelleyerek bedenin stres koşulları ile başa çıkabilmesine yardımcı olduğu varsayılabilir.

9.1.1 Ginseng

Ginseng kökü ve preparatları 2000 yıldan beridir Doğu Asya'daki geleneksel şifa sanatları içinde köklü bir yere sahiptir. Üstelik, ginseng muhtemelen şifalı bitkiler üzerine yayımlanan en geniş bilimsel literatüre sahiptir. Ginseng üzerine gerçekleştirilen iki incelemede alıntı yapılan ve özeti kullanılan 482 (Ploss, 1988) ve 151 (Sonnenborn ve Proppert, 1990) kitap ve çalışma bulunmaktadır. Yakın dönemde bir kitapta, Asya ginseng'i ve ginsenozitler ile ilgili kimyasal, toksikolojik, farmakolojik ve klinik literatürler kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir (Court, 2000).

9.1.1.1 Bitki, Ham Drog ve Bileşikler

Panax ginseng, Asya ginseng kökünün kaynağıdır (Şek. 9.1). *Ginseng*, asıl olarak Kore ve Çin'e özgüdür, 1000 m civarı rakımlarda yetişir ancak günümüzde doğada oldukça nadir bulunmaktadır. Bu bitkiye yönelik talep arttığı için (müşteriler arasında Çin imparatorluk hanedanı da bulunur) ilk ginseng plantasyonları yaklaşık 800 yıl önce kurulmuştur (Hyo-Won ve ark., 1987). Günümüzde bu bitki Kore, Çin ve Doğu Sibirya'da kültüre alınmaktadır. *Panax ginseng* (Araliaceae familyası) etli, mat sarı ve sıklıkla çok dallı kökleri (aromatik bir kokuya da acı-tatlı bir lezzete sahiptir) olan çok yıllık bir bitkidir. Bitkinin kökünün olgunlaşması yaklaşık 6 yıl alır (ancak kültürle üretilen ginseng'lerin çoğu 4 yılda hasat edilir) ve kökleri 60-80 cm uzunluğa kadar ulaşır.



Şekil 9.1. ◀ *Ginseng* kökü (yaklaşık 6 yaşındaki bir bitkiden).

Ginseng tozu ve ekstreleri, ginsenozit olarak bilinen glikozidal saponinleri %2-3 civarında içeren kurutulmuş köklerden elde edilir. En az 30 ginsenozitin kimyasal olarak yapıları tayin edilmiş ve bunlara özel adlar verilmiştir (R harfinin ardından bir küçük harf ve sıklıkla bir sayı gelir, örn., R_c, Rg_1 gibi). Amerikan ginseng'i (*P. quinquefolius*) Kuzey Amerika'ya özgüdür ve ABD ve Kanada'da kültüre alınmaktadır. Neredeyse tüm hasat, bu ürünün oldukça popüler olduğu Çin'e ihraç edilmektedir ve günümüzde Çin'de de yaygın şekilde kültüre alınmaktadır. Farklı türlerin kökleri farklı saponin yapıları ile ayırt edilmektedir. *Ginseng* aynı zamanda eterde çözülebilen uçucu maddelerden (uçucu yağ) de yaklaşık %0.05 civarında içermektedir (Obermeier, 1980; Youn, 1987; Sonnenborn ve Proppert, 1990). Aşağıdaki bölümlerdeki değerlendirmeler Asya ginsengi'ne ilişkin çalışmalarla sınırlıdır.

9.1.1.2 Farmakoloji ve Toksikoloji

Ginseng ekstrelerinin ve ginseng saponinlerinin (ginsenozit) etkilerine dair oldukça çok makale bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde gözlenen etkilerden bazıları santral sinir sistemi-uyarıcı etkiler; iyonize radyasyon, enfeksiyonlar ve toksinler (kurşun tuzları, allok-

san) gibi bazı zararlı maddelere karşı koruyucu etkiler; yıkıcı fiziksel ve psikolojik streslere karşı koruma; karbonhidrat ve lipit metabolizması, RNA ve protein biyosentezi üzerindeki etkiler ve immün stimülan etkilerdir. Bu çalışmalardan ginseng'in insanlar üzerindeki etkinliğine dair bir çıkarımda bulunmak oldukça zordur. Ne uygulama yöntemi (genellikle intraperitonal) ne de doz insanların ginseng kullanımları ile uyumlu değildir. *Ginseng* ekstreleri, insan bağırsak florasında *Bifido* bakterilerinin büyümesini desteklerken belirli *Clostridium* suşları üzerinde de selektif inhibitör etki göstermektedir (Ahn ve ark., 1990). Hayvan deneylerinde gözlenen anabolik (büyüme destekleyici) etkiler de ginseng'in bağırsak florası üzerindeki dolaylı etkisinin bir sonucu olabilir.

Fareler ve sıçanlar üzerindeki akut toksisite; sıçanlar, tavuklar ve kobaylar üzerinde de akut ve kronik toksisite (20-180 gün) çalışmaları gerçekleştirilmiştir. *Ginseng* hamile sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenite, Ames testinde mutajenite (karsinojenite) açısından test edilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde toksikolojik riskin arttığına dair herhangi bir kanıt görülmemiştir (Ploss, 1988).

9.1.1.3 İnsanlar Üzerindeki Klinik Çalışmalar

1968 ile 1990 arasında toplam 37 klinik çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır. Çalışmalardan 15 tanesi kontrollü, 8 tanesi ise çift kör klinik tasarımlardır. Çalışmalarda toplam 2562 vaka yer almış olup bunlardan 973 tanesi sağlıklı denek (19 çalışma), 238 tanesi sporcu, 943 tanesi geriyatrik hasta (7 çalışma), 527 tanesi farklı metabolik rahatsızlıkları olan hasta (5 çalışma) ve toplam 159 tane de menopoz sonrası dönemdeki kadınlardır (2 çalışma). Tedaviler genellikle 60-120 gün sürmüştür. Toz haline getirilmiş kök preparatları 400-1200 mg/gün dozda, ekstre preparatları ise 200-600 mg/gün dozda uygulanmıştır.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmalardan 13 tanesinde, deneklerin (1572 vaka) ginseng preparatı uygulanan dönemde duygu durumlarında iyileşme gösterdikleri tespit edilmiştir. 17 çalışmada (846 vaka) ise fiziksel performansta iyileşme elde edilmiştir. 11 çalışmada entellektüel performans artışı ve diğer 10 çalışmada ise çeşitli metabolik parametrelerde iyileşmeler tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalar ginseng tedavisinin neredeyse hiç yan etkisinin olmadığını göstermiştir. Sadece bir taşikardi vakası bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar sadece çalışmaların yarısına ait sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Genel olarak, bu çalışmaların tasarımının ve yürütülmesinin mevcut bilimsel standartlara uygun olması mümkün değildir (çalışmaları derleyenler Ploss, 1988; Sonnenborn ve Proppert, 1990; WHO, 1999; Blumenthal ve ark., 2003). Sistematik bir incelemede sadece birkaç kaliteli çalışmanın ginseng kullanımı sırasında fiziksel ve bilişsel performansta artışa ilişkin kanıtlar sunduğu belirlenmiştir (Vogler ve Pittler, 1999). Diğer yandan ise son dönemdeki çalışmalarla, en azından genç ve sağlıklı gönüllülerde ginseng'in fiziksel performans üzerinde olumlu bir katkısının olup olmadığının ortaya konamayacağı görülmüştür (Engels ve ark., 1996; Morris ve ark., 1996; Allen ve ark., 1998; Bahrke ve Morgan, 2000). Yakın tarihli bir makalede Geleneksel Çin Tıbbı'nda (TCM) ve Çin'de gerçekleştirilen farmakolojik çalışmalarda kullanılan ginseng dozunun batıdaki klinik deneylerde kullanılan normal dozlardan (yani %4 ginsenozit içerecek şekilde standardize edilen ekstreden yaklaşık olarak günde 200 mg) oldukça yüksek olduğu ve bu nedenle batıda gerçekleştirilen ve negatif olarak bildiren sonuçların daha yüksek dozlarda gerçekleştirildiğinde daha olumlu sonuçlar elde edilebileceği ifade edilmektedir

(Dharmananda, 2002). *Ginseng*'i farklı dozlarda test etmek için daha fazla klinik çalışma yürütülmelidir.

9.1.1.4 Endikasyonlar, Dozlar, Riskler ve Kontrendikasyonlar

Komisyon E'nin ginseng kökü üzerine 1991 tarihinde yayımladığı monografında, bu bitkinin "Halsizlik ve yorgunluk dönemlerinde canlanma ve güçlendirme, çalışma ve konsantrasyon kapasitesini arttırma amaçlı tonik ve iyileşmeye yardımcı olmak için" kullanılabileceği belirtilmiştir (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen günlük doz 1-2 g ham drog düzeyindedir. Ekstreler için önerilen doz, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayalı olarak 200-600 mg/gün şeklinde belirtilmektedir. Komisyon E, ginseng'in olası hormon benzeri veya hormon salınımına neden olan etkilerinin göz ardı edilemeyeceğini, tedavi süresinin 3 ayla sınırlandırılması gerektiğini önerir. Olası bağımlılık sorunları, kan basıncı yükselmesi, sinirlilik, uykusuzluk ve artan libido (Palmer ve ark., 1978; Siegel, 1979, 1980) bildirimleri günümüzde artık geçersizdir. Siegel'in bir çalışmasında (1979) kontrol grubu yer almamış ve "advers etkiler" 133 deneğin sadece %10'unda (14 kişi) gözlenmiştir. Genel olarak "*ginseng*" olarak adlandırılan farklı ürünlerin kullanımı ile ilişkilendirilen advers etkilerin tamamı çok miktarda kafein ile birlikte tüketilmesi ile ilişkili bulunmuştur; sinirlilik, asabiyet, insomnia, artan kan basıncı ve sabah diyaresi gibi olumsuz etkilerin tamamı (Blumenthal, 1991). Yayımlanmış klinik deneyler ve advers reaksiyonlar, iddia edilen ilaç-bitki etkileşimi (monopreparat olarak ginseng üzerine 82 klinik çalışma ve ginseng kombinasyon preparatları üzerine 64 çalışma ile birlikte 2 epidemiyolojik çalışma dâhil) verileri üzerine yakın dönemde gerçekleştirilen bir sistematik incelemede, Asya ginsengi'nin kullanımının iyi tolere edilebildiği, advers etkilerin çoğunun hafif ve geri dönüşümlü olduğu ama bazı ciddi istenmeyen etkilerin de bildirildiği belirlenmiştir (Coon ve Ernst, 2002). Araştırmacılar, neden sonuç ilişkisi kurmanın zorluğu nedeniyle, diğer içeriklerle birlikte ginseng'in sık kullanımı ve bazı ticari ginseng ürünlerindeki yanlış etiketleme, kontaminasyon ve tağşiş olasılığı üzerine yeterli veriler toplanamadığı için yayımlanmış olan advers olayların daha dikkatli şekilde yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır.

Ayrıca ginseng kullanımına dair önceki tüm advers etki raporlarında (örn., Siegel, 1979); satılan ginseng preparatlarının gıda takviyesi olduğu, Almanya ve İsviçre gibi ülkelerdeki ginseng ürünlerinin ilaç-odaklı standartlarla kıyaslanıp kalite kontrollerine tabi tutulmadığı ve İngilizce konuşulan ülkelerde gerçekleştirilmiş olduğu unutulmamalıdır (Ploss,1988; Sonnenborn, 1990; WHO,1999).

9.1.2 Eleutherococcus Kökü

Bu bitkiye sıklıkla "Sibirya ginsengi" dense de "Eleuthero" olarak kullanılışı daha çok tercih edilmektedir ve 2-3 m'ye kadar büyüyebilen Araliaceae familyasından bir çalı olan *Eleutherococcus senticosus*'un kurutulmuş kökünden drog elde edilmektedir; Sibirya ve Kuzey Çin'e özgüdür ve Asya ginsengi (*P. ginseng*) ile akrabadır. ("Sibirya ginsengi" teriminin kullanımına artık ABD'de izin verilmemektedir, bu ülkede bitkisel besin takviyelerinde "Eleuthero" teriminin kullanımı zorunludur) (107th Congress, 2002; Blumenthal, 2002). Bu ince

çalı yaklaşık 5 mm uzunluğundaki oldukça ince ve odunsu dikenleri ile ayırt edilmektedir. Kurutulmuş *Eleutherococcus* kökünün keskin, aromatik ve hafif tatlı bir lezzeti vardır. Lignan yapısındaki liriodendrin ve izofraksidin gibi kumarin yapısındaki bileşikler aktif bileşikleri olarak belirlenmiştir. Gerçek ginseng'ten farklı olarak Eleuthero bir *Panax* türü değildir ve sadece düşük konsantrasyonlarda saponin içerir (Bladt ve ark., 1990).

Eleuthero kökü 1960'larda ginseng'e bir alternatif olması için Sovyetler Birliği'nde test edilmiş ve geliştirilmiştir. Gerçekleştirilen farmakolojik çalışmalarda ginseng köküne eşdeğer, hatta daha iyi özelliklere sahip olduğu ortaya konmuştur (Brekhman ve Dardymov, 1969). Sonuç olarak Eleuthero kökü, Rus Farmakopesi'nde 1960'lardan itibaren tonik olarak kayıtlıdır. 1975 yılından beri de Batı ülkelerinde bitkisel tonik olarak kullanılmaktadır.

Eleuthero ekstresine ilişkin hayvan çalışmaları ile ginseng ekstresi üzerinde gerçekleştirilen hayvan çalışmaları arasında tasarım ve sonuç açısından benzerlikler bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hem ekstrenin (Kaemmerer ve Fink 1980; Zorikow ve ark., 1974) hem de izole bileşik liriodendrin'in (Ro ve ark., 1977) protein-anabolik aktivitesi teyit edilmiştir. Sağlıklı deneklerde 4 hafta boyunca günde 3 sefer olmak üzere 10 mL dozda uygulanan Eleu-Kokk® marka ekstrenin immün kompleman hücrelerin (temel olarak sitotoksik ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) yanı sıra yardımcı/indüktör türü T lenfositlerin) sayısında anlamlı bir artış oluşturduğu bildirilmiştir (Bohn ve ark., 1987). Bu etki, akış sitometrisi ile gösterilmiştir. Eleuthero ekstrelerinin klinik kullanımına dair bu bulgu hala netlik kazanmamıştır (Lovett ve ark., 1984; Pichler ve ark., 1985).

Bir çalışmada, 8 gün boyunca Eleuthero ekstresi kullanan genç sporcuların (Asano ve ark., 1986; n=6) fiziksel performans parametrelerinde anlamlı iyileşmeler kaydedildiği belirlenirken; bir diğer çalışmada ise (Dowling ve ark., 1996; n = 20) bu tip bir sonuç elde edilememiştir. Diğer iki kontrollü çalışmada ise bilişsel performansta (Winther ve ark., 1997) ve *Herpes simplex* enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkilerde (Williams,1995) artış gözlenmiştir. Fakat, bütün kontrollü çalışmaların ele alındığı bir sistematik değerlendirmede bu endikasyonlardan herhangi biri için etkinliği kanıtlayacak yeterli veriye ulaşılamamıştır (Vogler ve ark., 1999). Eleuthero'nun klinik kullanımı, farmakolojisi ve farmakognozisine ilişkin sayısız yayının incelendiği derlemeler için Bkz. Betti (2002) ve Blumenthal ve arkadaşları (2003).

Eleutherococcus senticosus üzerine yayımlanan Komisyon E monografında, Asya ginseng'i ile aynı endikasyonlar (yani "dermansızlık ve yorgunluk dönemlerinde canlanma ve kuvvetlenme amaçlı, çalışma ve konsantrasyon kapasitesini güçlendirme amaçlı tonik" ve nekahete destek) için kullanımı önerilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen günlük doz 2-3 g ham drog ya da eşdeğer dozda ekstredir. Ginseng'de olduğu üzere Komisyon E, Eleuthero'nun kullanımını da 3 ayla sınırlamıştır. Kontrendikasyon olarak hipertansiyon belirtilmiştir. Bilinen yan etkisi ya da bitki-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır.

9.1.3 Diğer Adaptojenik Droglar

9.1.3.1 Ashwaganda (Gelinfeneri)

Kış kirazı olarak bilinen gelinfeneri, Solanaceae familyasından *Withania somnifera*'nın köküdür. Muhtemelen en ünlü Ayurvedik tıbbi bitkidir. Bazen yanlışlıkla "Hint ginsengi" de denmektedir, çünkü folklorik kullanımı ginseng ile benzerdir ve Hindistan'ın iklimsel olarak kuru bölgelerinde yaygın bir şekilde yetişen küçük bir çalıdır. ABD'de yaygın bir şekilde adaptojen olarak kullanılmaktadır, ancak bu kullanım bilime değil, neredeyse sadece Hint geleneğine dayanmaktadır. Bu kökten bazı alkaloitler, karbonhidratlar, steroller ve sabit ve uçucu yağlar izole edilmiştir ancak bunlardan hiçbirisi belirtilen kullanım amacı ile doğrudan ilişkili değildir. Gelinfeneri'ne sıklıkla "Hint ginsengi" adı verilmiştir ki bu isim geleneksel Ayurvedik tıptaki çoklu tonik benzeri kullanıma ve duyulan saygının düzeyine işaret eder. Fakat gelinfeneri gerçek ginseng (*Panax* spp.) ile kesinlikle akraba DEĞİLDİR. Çünkü gelinfeneri Solanaceae (itüzümü) familyasının bir üyesi iken *Panax* Araliaceae familyasına aittir.

50-59 yaşları arasındaki 141 sağlıklı erkek denek üzerinde 1 yıl boyunca gelinfeneri ile ilgili çift kör bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (Kuppurajan ve ark., 1980). Bu çalışmada tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla hemoglobin, alyuvarlar, saçtaki melanin ve serum kolesterol düzeyinde düşüş elde edilmiştir. 12 denekle gerçekleştirilen bir başka kontrollü klinik çalışmada ise hipoglisemik, diüretik ve hipokolesterolemik etkiler tespit edilmiştir (Andallu ve Radhika, 2000).

Mishra ve arkadaşları (2000), Ayurvedik tıpta yaygın olarak kullanılan bir bitki olan *Withania somnifera* Dunal'ı (gelinfeneri) incelemişlerdir. Bu bitki, pek çok kas-iskelet sistemi rahatsızlığı için reçete edilmesinin yanı sıra, genel sağlık durumunu korumak, dayanıklılığı ve enerjiyi arttırmak, sporcular, yaşlılar ve hamilelerde hastalıklardan korunmak için genel tonik olarak kullanılmaktadır. Toplam 58 makalede antienflamatuvar, antitümör, antistres, antioksidan, bağışıklık düzenleyici, hematopoetik (kırmızı kan hücreleri oluşumu) ve gençleştirici etkilerinden bahsedilmektedir. Gelinfenerinin çeşitli romatolojik koşullardaki etkinliği, kısmen hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi anti-enflamatuar özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak, gelinfenerinin artritteki olası kullanımını destekleyici bulgulara sadece bir klinik çalışmada ulaşılmıştır. Çok sayıdaki hayvan çalışmalarında antitümör etki gösterdiği de belirtilmiştir. Ancak bu değerlendirmeler için insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çok sayıdaki çalışmada gelinfenerinin (hayvanların egzersiz yapabildiği sürenin uzunluğundaki artışla ölçülen); strese karşı direnci spesifik olmayan bir şekilde arttırdığı, kan üre azotu, kandaki laktik asit içeriği ve adrenal hipertrofide stres nedenli artışları azalttığı tespit edilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında gelinfeneri kök ekstresinin, insan eritrositlerine yönelik hemolitik antikor yanıtlarını (kırmızı kan hücrelerinde bir immün yanıt yaratarak) uyardığı belirlenmiştir ki bu da bağışıklığı uyarıcı aktiviteye işaret etmektedir. Araştırmacılar inceledikleri çalışmalardan elde ettikleri sonuçları gelinfenerinin çok-amaçlı tıbbi bir bitki olarak kullanılabileceğine dair gelecek vaad ettiğini söylüyor olsalar da güncel literatürün bazı sınırlamaları olduğu sonucuna varmışlardır. Terapötik kullanımını desteklemek için daha çok klinik deneye ihtiyaç duyulurken, sistematik toksisite çalışmalarındaki eksiklik dikkat çekicidir ve mevcut çalışmaların kalitesinin

de oldukça düşük düzeyde olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte gelinfeneri bugüne kadar Ayurvedik tıp sisteminin bütününde binlerce yıldır en yaygın kullanılan ve en saygı duyulan tıbbi bitkilerden birisi olduğu için uzun dönem kullanımdaki güvenliğinin makul düzeyde olduğu düşünülmektedir.

Kurutulmuş ve toz haline getirilmiş kökün günlük dozu genel olarak 3-6 g civarındadır. Terapötik dozlardaki toksisite minimal düzeydedir. Fakat farelerde yüksek dozda kök kullanımı (15 gün boyunca günlük 750 mg/kg) ciddi yan etkilere neden olmuştur, bunlardan bazıları diyare, kilo kaybı ve mortalitedir (Divi ve ark., 1992). Gelinfenerinin kimyası, kalite kontrol testi, farmakolojisi ve toksikolojisine yönelik kapsamlı bir monograf ve gelinfenerine dair klinik bir araştırma yakın dönemde yayımlanmıştır (Upton ve Petrone, 2000).

9.1.3.2 Astragalus (Geven)

Geven, Fabaceae familyasından Kuzey Çin ve Moğolistan'ın daha kuru bölgelerine özgü, orta boyda çok yıllık bitki olan *Astragalus membranaceous*'un kurutulmuş köklerinden elde edilir. Günümüzde tüm dünyada kültürü yapılmaktadır. Bu droğun Çin'de vücudun direncini arttırmak ve yaşam enerjisini yenilemek için uzun bir süredir kullanıldığı bilinmektedir. Bu nedenle de adaptojen olarak sınıflandırılabilir.

Her ne kadar geven, Amerikan piyasasında önemli Çin bitkilerinden biri olarak satılmış olsa da amaçlanan kullanımı öncelikle halk arasındaki kullanımına daha sonra *in vitro* ya da hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Mevcut birkaç klinik çalışmada ekstrenin, parenteral (ABD'de ilaç olarak onaylı olmayan ve besin takviyesi olarak satılan ürünler için mümkün olmayan bir metot) ya da oral olarak diğer bitkilerle kombinasyon halinde kullanımı mevcuttur. Bu da değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Bu bitkinin sahip olduğu aktivitenin içerdiği bazı saponinler, kompleks polisakkaritler ve muhtemelen flavonoitlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkilerle ilgili olarak adı geçen madde grupları ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Droğun Geleneksel Çin Tıbbı'ndaki dozu 3-6 g kurutulmuş köktür. Gevenin normal dozlardaki güvenliğine dair herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (McKenna ve ark., 1998). Gevenin kalite kontrol parametreleri ve fitoterapötikleri üzerinde kapsamlı bir inceleme yakın dönemde yayımlanmıştır (Upton ve Petrone, 1999).

9.1.3.3 Cat's Claw (Kedi Pençesi)

Kedi pençesi ya da una de gato Rubiaceae familyasının üyesi olan *Uncaria* cinsinin iki türünün kabuğundan oluşan bir drogtur. Hem *U. tomentosa* hem de daha az yaygın olan *U. guianensis* tropikal Güney Amerika'ya ait dikenli sarmaşıklardır. Bu bitkiler Amerikan ve Avrupa piyasasına gönderilmek üzere büyük oranda Amazonlar'dan toplanmaktadır.

Güney Amerika yerlileri ve bu ülkelerden gelen göçmenler tarafından pek çok rahatsızlık için halk arasında ilaç olarak kullanılan kedi pençesi bitkisi, muhtemelen adaptojen sınıfına en uyan bitkidir. Her ne kadar bağışıklık düzenleyici, antienflamatuvar, antimutajenik ve antitümör olarak kullanımını destekleyen bazı *in vitro* ve farmakolojik çalışmalar olsa da kritik klinik deneylerin sayısı sınırlıdır.

İncelenen preparatın türüne bağlı olarak kedi pençesinin gözlenen immünolojik faydalarının bazılarının, içerdiği çeşitli oksindol türevi alkaloitlerden kaynaklandığı düşü-

nülmüştür. Günümüzde araştırmalar *U. tomentosa*'nın iki kemotipinin mevcut olduğunu göstermiştir. Kemotiplerden birincisi pentasiklik oksindol alkaloitlerini (POA'lar, örn., pteropodin, izopteropodin, izomitrafillin, vb.) içerir. Bunlar immünostimülan etkiler göstermiştir. Diğer kemotipte ise tetrasiklik oksindol alkaloitler (TOAs) olan rinkofillin ve izorinkofillin baskındır. Bunların da pentasiklik bileşiklerin etkilerini antagonize ettikleri görülmüştür. Bu iki kemotip te fenotip olarak aynı olduğu için en yaygın ticari kedi pençesi preparatlarının terapötik kullanımında sıkıntı yaratabilecek gelişigüzel karışımlar üretilebileceği muhtemeldir. POA-temelli ekstre üzerine gerçekleştirilen bir araştırmada, etkin ürünlerin en az %0.02 TOA içermesi gerektiği belirtilmiştir (Reinhard, 1997). Fakat kedi pençesi üzerine yayımlanmış ve bazıları da yayımlanmamış klinik çalışma sonuçları üzerine gerçekleştirilen yakın tarihli bir derlemede (Blumenthal ve ark., 2003) piyasada 4 kadar farklı tipte preparatın bulunabildiği belirtilmektedir; bunlardan birisi olan su bazlı *U. guaianensis* ekstresi (POA ya da TOA içermez) dizinde osteoartrit olan hastalarda antienflamatuvar etki gösterirken (Piscoya ve ark., 2001), yine su bazlı olan *U. tomentosa* ekstresi (C-Med®) de antienflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici etkiler sergilemiştir (Lamm ve ark., 2001; Sheng ve ark., 2001).

9.1.3.4 Cordyceps (Tırtıl Mantarı)

Doğadaki formunda tırtıl mantarı, Çin ve Tibet'in dağlık bölgelerinde güveler üzerine larva bırakarak gelişen, Clavicipitaceae familyasına ait, küçük bıçak-şekilli sporokarp parazitik bir mantar olan *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.'dir. Yaklaşık 250 yıldır "her derde deva" ürün ve tonik olarak Çin'de yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Doğal olarak ortaya çıkan sporokarplar nadir bulunur, bu nedenle de bunlardan saprofitik kültürde miselyal büyüme gerçekleştirebilen bazı hif izolatları elde edilmiştir. Bunların gerçekten çok farklı morfolojik formları bulunmaktadır ve mantar uzmanları tarafından bunlara farklı bilimsel isimler verilmiştir. ABD'de ticari olarak satılan tırtıl mantarını elde etmek için kullanılanı *Paecilomyces hepiali* Chen (Cs-4 suşu) olarak adlandırılmıştır. Bu mantarın etkisinin polisakkarit ve nükleozit fraksiyonlarından kaynaklandığı düşünülmekle beraber, kesin bir sonuca henüz varılamamıştır (Zhu ve ark., 1998).

Çin'de Cs-4 ile farklı koşullar altında gerçekleştirilen bazı klinik denemelerde toplamda 2000'in üzerinde hasta yer almıştır. Bazıları kör tasarıma sahip olan bu çalışmaların kalitesi, oldukça değişkendir. Zhang ve arkadaşları (1995) çeşitli yaşlanma semptomları sergileyen 358 hasta ile günlük 3 g Cs-4 kullanımının etkileri üzerine çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında Cs-4 kullanan deneklerde yorgunluğun, soğuk intoleransının, baş dönmesinin, gece sık idrara çıkmanın, kulak çınlamasının, hipoaktif cinsellik ve amnezinin azalmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

26 ± 3 ay süren bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda adjuvan tedavi olarak Cs-4'ün etkinliği incelenmiştir (Chen 1995). 64 hastada günlük 3-4 g Cs-4 ilavesi ile standart yöntemlerle ölçülen yaşam kalitesinde (sadece geleneksel tedaviyi kullananlara kıyasla) önemli bir gelişme sağlanmıştır. Oksijen kullanımını, serbest radikal süpürücü aktiviteyi ve seksüel fonksiyondaki artışı, kan lipit düzeylerindeki düşüşü değerlendiren diğer klinik deneylerden elde edilen sonuçlar Zhu ve arkadaşları., (1998) tarafından özetlenmiştir. Bugüne kadar tırtıl mantarı üzerine gerçekleştirilen tüm klinik deneylerin Çin'de

gerçekleştirildiğini, Avrupa ya da Amerika'da bu yönde bir çalışma olmadığı da unutulmamalıdır.

Tırtıl mantarı, adaptojen (tonik) olarak kullanılmaktadır. Günlük doz aralığı 3-9 g doğal sporokarp ya da saprofitik olarak kültür miselyumu veya eşdeğer dozdaki ekstresidir. Nadiren görülen yan etkiler ağız kuruluğu, ciltte döküntüler, diyare ve uyuklamadır. Diğer bitkilerde de olduğu üzere platelet aggregasyonunu inhibe etme eğilimi sergilemektedir.

9.1.3.5 Gotu Kola

Gotu kola olarak bilinen drog (*Centella asiatica*, bazen literatürde eski adı olan *Hydrocotyle asiatica* da kullanılmaktadır) tropik bataklık alanlarda, özellikle de Hindistan ve Sri Lanka'da yetişen Apiaceae familyasından ince ve tırmanıcı bir bitki olan *C. asiatica* bitkisinin yapraklarıdır. Bu droğun asiatik ve madekasik asit gibi bazı pentasiklik triterpen asitleri ve bunların glikozitleri olan asiatikozit ve madekasozit içerdiği tespit edilmiştir.

Sri Lanka'da, bitki uzun ömürlü olmaları ile bilinen filler tarafından sıklıkla tüketilmektedir. Ayrıca kola adı genellikle çeşitli içeceklerde uyarıcı olarak yaygın şekilde kullanılan, kafein içeren *Cola nitida* kotiledonu olan kola cevizi ile karıştırılmaktadır. Bir çalışmada küçük hayvanlarda droğun ters etki gösterdiği, diazepama benzer yatıştırıcı etkiler yarattığı gösterilmiştir (Diwan ve ark., 1991).

Farmakolojik ve klinik bazı çalışmalarda Gotu kola'nın konnektif doku üzerinde yararlı etki gösterdiği ve yaraların iyileşmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bu kullanımlar özetlenmiş olsa da (Anonim, tarih yok) adaptojen olarak kullanımla ilişkili değildir. Drog günümüzde bu amaçla kullanılmak üzere dahilen kullanım için tablet ve kapsül ve haricen kullanım için krem ve merhem formunda satılmaktadır.

18-45 yaş arası 40 sağlıklı bireye tek seferde 300 mL üzüm suyuna eklenmiş 12 g Gotu kola tozu (Nature's Way, Canada Ltd.) ya da 300 mL sade üzüm suyu (renk, tat ve doku açısından aynı) verilmiştir. ASR, nabız, kan basıncı ve duygu durum verileri başlangıçta ve kullanımdan 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra ölçülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığında irkilme refleksinin 30 ve 60 dakika sonraki ölçümlerde istatistiksel olarak azaldığı (sırasıyla 0.48 ve ölçülemeyen etki), bu durumun anksiyolitik aktiviteyi işaret ettiği yorumu yapılmıştır. Daha sonraki ya da en baştaki ölçümlerde plasebo ile arada anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Nabız ve kan basıncı açısından arada bir farklılık tespit edilememiş, bireylerin kendilerinin gerçekleştirdiği enerji düzeyi değerlendirmesi haricinde duygu durum açısından da bir farklılık gözlenmemiştir. Fakat araştırmacılar kişilerde başlangıca göre gergin, korku dolu ve sinirli duygu durum değerlendirmelerinin azalmış olduğunu belirtmişlerdir. Tüm uygulamalar iyi tolere edilmiştir. Bu çalışma insanlar üzerinde Gotu kola ile gerçekleştirilen ilk çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmadır (Bradwein ve ark., 2000).

Gotu kola genel olarak günde 3 kere 600 mg dozda kullanılmalıdır. 1998 yılında Kanada İlaç İdaresi (Drugs Directorate in Canada) bu bitkinin satışını yasaklamıştır. Görünüşe göre bunun nedeni olarak, benzen içinde hazırlanmış olan %0.1'lik asiatikozit çözeltisinin 20 ay boyunca 57 tüysüz fareye haftalık olarak uygulandığında gelişen sarkoma gösterilmiştir. Fakat burada zaten karsinojen olduğu bilinen benzen kullanılan kontrol grubu ile kıyaslandığında bu durumun asiatikozitten kaynaklanmadığı bellidir (Laerum ve Iversen, 1972). McGuffin ve arkadaşları (1997) Gotu kola'yı uygun şekilde kullanıldığında, güvenle tüketilebilecek bir bitki olarak sınıflandırmıştır. Taze yapraklarının yeşil salatada kullanıldığı bilinmektedir ve Gotu kola ile ilişkili toksisite bildirimi çok azdır.

9.1.3.6 *Rhodiola rosea*

Rhodiola rosea, Kuzey Kutbu, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'nın yüksek rakımlı bölgelerine has olan, yaklaşık 60 cm boyuna erişen çok yıllık bir bitkidir. *Rhodiola rosea* kökünden elde edilen preparatlar Sibirya ve İskandinavya'nın belirli bölgelerinde enfeksiyonlara karşı direnci arttırmak için kullanılmaktadır. Bitki sistematik olarak eski Sovyetler Birliği'nde araştırılmış ve 1960'dan beri 180'in üzerinde fitokimyasal, farmakolojik ve klinik çalışma yayımlanmıştır. *Eleutherococcus*'la bir nevi benzer aktiviteye sahip olan *Rhodiola rosea*'nın antioksidan ve kardiyoprotektif etkilerinin yanı sıra stresi azaltan ve performansı arttıran özellikleri olduğuna inanılmaktadır. Son dönemde insanlar üzerinde gerçekleştirilen 20 terapötik deneyin incelendiği bir derleme çalışması yayımlanmıştır (Brown ve ark., 2003). Örneğin, 3 haftalık sınav döneminde 550 mg *Rhodiola* kök ekstresi ya da plasebo kullanan 20 öğrenci ile randomize, çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Psikomotor fonksiyon, mental çalışma kapasitesi ve deneğin kendini test ettiği genel iyi olma durumunun değerlendirilmesi için uygulamanın başında ve sonunda geçerli test yöntemleri kullanılmıştır. Bu üç kriterin tamamında *Rhodiola* kullanan grup lehine anlamlı farklılıklar elde edilmiştir (Spasov ve ark., 2000). *Rhodiola* cinsinde 17'nin üzerinde tür bulunmaktadır ama hayvan deneyleri ve insan klinik denemelerinin büyük çoğunluğu *R. rosea* türü üzerinde gerçekleştirilmiştir. *R. rosea* kimyasal olarak *Rhodiola* cinsindeki diğer türlerden farklıdır, aradaki farklılık topluca "rosavinler" adı verilen rosavin, rosin ve rosarin adlı üç sinnamil alkol-visiyanozitlerin varlığıdır (Brown ve ark., 2003).

Rhodiola rosea Komisyon E tarafından incelenmiş olup bu bitkinin kullanıldığı ürünler bugün Almanya piyasasında satılmamaktadır.

9.1.3.7 Bitkisel Antioksidanlar (Üzüm Çekirdeği, Yeşil Çay ve Çam Kabuğu)

Bitkisel antioksidanlar, vücudun çeşitli patolojik durumlara (özellikle de yaşlılıkla ilişkili olanlara) karşı daha dirençli olmasına yardımcı olurlar ve bu nedenle de adaptojenlerin bir türü olan kemoprotektif ajanlar olarak sınıflandırılırlar. Flavanoit yapısındaki polifenolik oligomerlere eskiden hidroliz olmayan ya da kondanse tanenler adı verilmekteydi. Çünkü çoğu 2 ya da daha fazla flavan-3-ol'ün kondensasyonu ile oluştuğu için bunlara ayrıca "kateşin tanenler" de denmektedir. Ancak, bu tip ürünleri pazarlayanlar tanen adının küçük bir satış gücü olduğunu keşfettikleri için bu bileşiklere ortak kimyasal adların şaşırtıcı varyasyonlarını koymuşlardır. Bunlardan bazıları oligomerik proantosiyanidinler (OPC'ler), prosiyanidin oligomerler (PCO'ler), proantosiyanidinler, prosiyanidinler, lökoantosiyaninler, polifenoller ve hatta "piknogenoller" (bu isim ticari patentli bir sahil çamı kabuk ekstresi olan Pycnogenol®'ün markası olması nedeniyle uygun bir isim değildir).

Bu bileşikler bitkiler aleminde yaygın bir şekilde bulunmaktadır. En önde gelen ticari kaynaklar: 100 kat konsantre ve %80-85 prosiyanidin içerecek şekilde standardize edilmiş üzüm çekirdeği ektresi (*Vitis vinifera*); işlenmemiş (fermente edilmemiş) formda %30'a kadar prosiyanidin içeren ancak sıklıkla bu bileşiklerden %60-97 içerecek şekilde standardize edilmiş de-kafeinize yeşil çay yaprağı ekstresi (*Camellia sinensis*); %85 prosiyanidin içerecek şekilde standardize edilmiş sahil çamı kabuk ektresi (*Pinus pinaster*). Bu üç ürünün arasında oligomerizasyon derecesi dahil olmak üzere spesifik polifenollerin miktarı ve cinsi bakımından bir miktar farklılıklar bulunmaktadır. Fakat bu ürünler antioksidan

aktiviteleri yönünden birbirleri ile hiç karşılaştırılmamış olup fizyolojik ve terapötik etkilerinin genel olarak benzer olduğunu varsaymak uygun bulunmuştur. Spesifik farklılıklar olduğunda açıklanacaktır.

9.1.3.7.1 Farmakoloji ve Toksikoloji

Küçük hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen pek çok kanıt, prosiyanidinlerin güçlü birer antioksidan, serbest-radikal süpürücü ve lipit peroksidasyon inhibitörü etkileri olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, spesifik koşulların tedavisinde bu bileşiklerin yararlı olduğuna dair kanıt sağlayan, kabul edilebilir kalitedeki klinik çalışmaların sayısı çok azdır. Prosiyanidinler aynı zamanda tamamı ekstravasküler matriksin temel yapısal bileşenlerinin yıkımında yer alan kollajenaz, elastaz, hiyalüronidaz ve β-glukuronidazın aktif inhibitörleridir. Bu mekanizma sayesinde, prosiyanidinler normal kapiller geçirgenliğin korunmasında da yararlıdır. Bu bileşiklerin *Saccharomyces cerevisiae* S288C suşunda antimutajenik etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Prosiyanidinler C vitamini ile sinerjik olarak hareket eder ve yaraların iyileşmesinde ve fazla kolesterolün atılmasında C vitaminin etkisini güçlendirirler. Yeşil çaydaki polifenolikler, özellikle de (-)-epigallokateşin gallat (EGCg)'ın antitümör özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir. Tamamı, prosiyanidinlerin antioksidatif özellikleri ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili olan bu kombine aktiviteler, terapötik kullanımının büyük kısmını açıklamaktadır ki bunlara normalde yaşlanma süreci ile ilişkili kanser ve ateroskleroz gibi patolojilere karşı koruma da dâhildir.

Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen testlerde prosiyanidinlerin iyi tolere edildikleri ve toksik etkilerinin olmadığı ortaya konmuştur. Sıçanlarda ve farelerde hesaplanan LD_{50} değeri 4000 mg/kg'in üzerindedir. Bu bileşiklerin mutajenik ya da teratojenik etkileri de bulunmamaktadır.

9.1.3.7.2 Klinik ve Epidemiyolojik Çalışmalar

Prosiyanidince-zengin üzüm çekirdeği ekstreleri kullanılarak spesifik rahatsızlıkların tedavisine ilişkin gerçekleştirilen birkaç çalışmadan iki tanesinde, kronik venöz yetmezlik semptomları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çift-kör bir çalışmada 50 hastaya günde 150 mg üzüm çekirdeği ekstresi 1 ay boyunca uygulanmış ve günde 450 mg bioflavonoit diosmin uygulanan hastalardan daha hızlı ve daha kalıcı olarak subjektif ve objektif düzelmeler görülmüştür. Bir diğer çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada ise aynı semptomlara sahip 92 hastada 28 gün boyunca günde 300 mg üzüm çekirdeği ekstresi uygulanmış ve %75 iyileşme kaydedilmiştir. Bu değer plasebo grubunda %41 olarak tespit edilmiştir. Oftalmolojik durumlar üzerine gerçekleştirilen farklı kalite düzeylerindeki klinik denemelerde; oküler stres, gözde ışığa karşı hassasiyet ve retinal işlevsellik parametrelerinde prosiyanidince-zengin üzüm çekirdeği ekstresi kullanımının olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Bombardelli ve Morazzoni, 1995).

Besinlerle alınan flavonoitlerin akciğer kanseri ve diğer malign neoplazmların riskleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir epidemiyolojik çalışma, Knekt ve arkadaşları (1997) tarafından gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta kanser olmayan, 15-19 yaş arası 9.959 Finli erkek ve kadın bu çalışmada yer almıştır. 1 yıl içindeki gıda tüketimleri tahmin edilmiş ve 24 yıllık takip süresince beslenme biçimleri takip edilmiştir. Bu süre zarfında katılımcılardan

toplam 1.148 tanesi kanser tanısı almıştır. Tüm kanser türleri ile gıdayla alınmış flavonoitler arasında kanser insidansı yönünden ters bir orantı tespit edilmiştir.

Benzer bir çalışmada da Şangay'da Ji ve arkadaşları (1997), yeşil çay tüketen bireylerin pankreas ve kolorektal kanserine yakalanma risklerini değerlendirmişlerdir. 30-74 yaş arası ve kolon, rektum ve pankreas kanseri olan 2.266 hastanın beslenme alışkanlıkları (çay tüketimi dâhil), tıbbi geçmişleri ve yaşam tarzları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar 1152 sağlıklı bireyin bulguları ile eşleştirilmiştir. Düzenli olarak çay tüketenler (en az 6 ay boyunca haftada en az 1 bardak ya da daha fazla) arasında rektal ve pankreas kanseri görülme oranının erkeklerde daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı şekilde kadınlarda da düzenli çay tüketimi kolon kanseri riskinde düşüşü neden olmuştur. Doz cevap ilişkisi hem kadınlar hem de erkeklerde izlenmiştir. Bunları ve diğer gözlemleri destekleyecek ilave klinik çalışmalara acil ihtiyaç duyulmaktadır ve son yıllarda çok sayıda benzer gelecek vadeden çalışma gerçekleştirilmiştir. Yeşil ve siyah çayla gerçekleştirilen klinik çalışmaların kapsamlı bir incelemesi yakın zamanda yayımlanmıştır (Blumenthal ve ark., 2003).

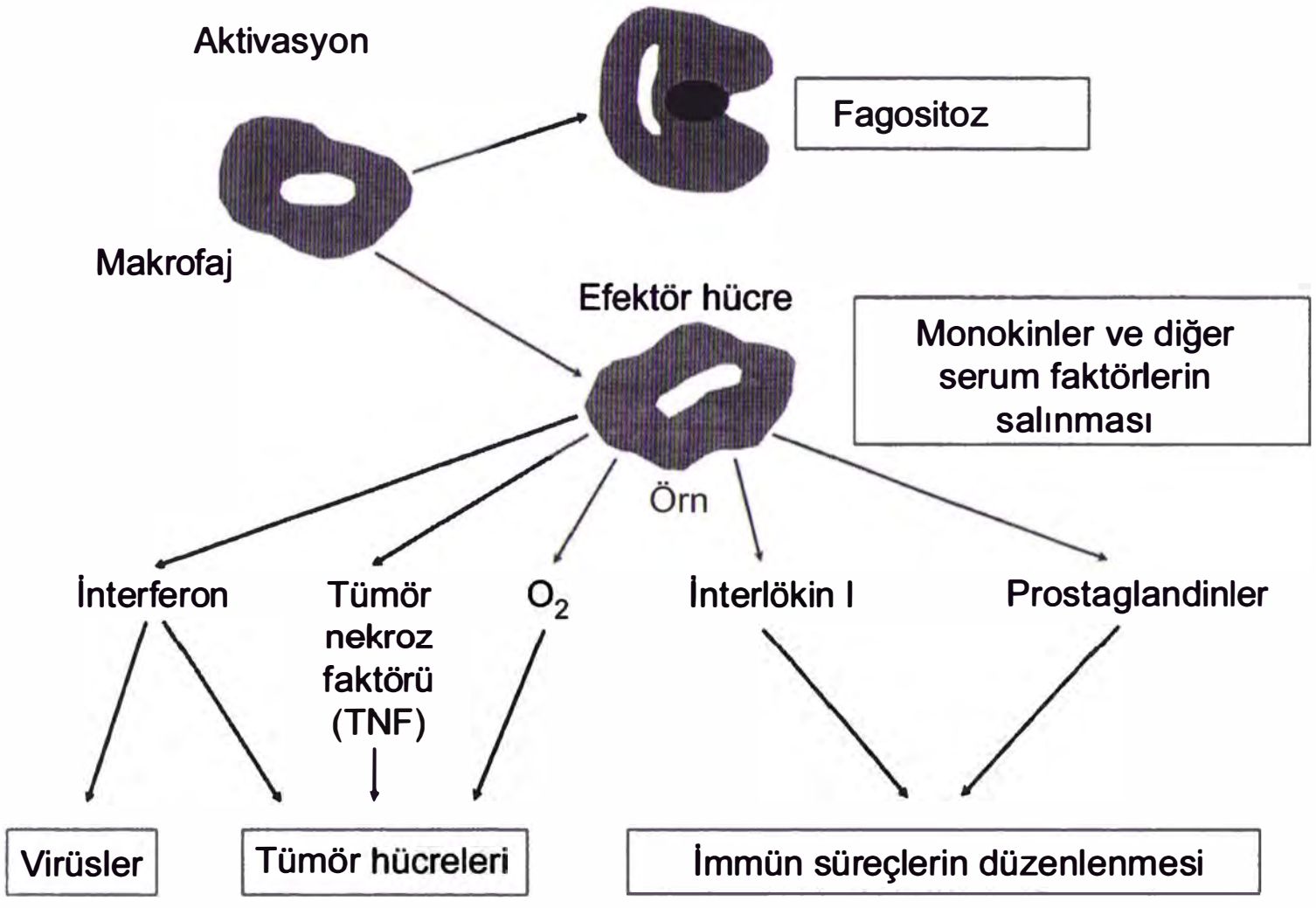
9.1.3.7.3 Endikasyonlar ve Doz

Eldeki klinik veriler, prosiyanidinlerin ve prosiyanidince-zengin ekstrelerin venöz yetmezlik ve ayrıca kan akışının ve kapiler geçirgenliğin değişmesi ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisindeki etkinliğini desteklemektedir. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalar da bu bileşiklerin kanser profilaksisinde yararlı olduklarını destekleyen kanıtlar sunmuştur. Dikkat eksikliği/hiperaktivite ve artirit üzerindeki etkinlik iddiaları anektotlara dayanmaktadır ve bilimsel olarak doğrulanmaları gerekmektedir. Prosiyanidinlerin ve elbette ki diğer antioksidanların strese, kansere ve farklı enflamatuvar rahatsızlıklara ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklara karşı korumadaki faydaları tam olarak belirlenememiştir. Dünya çapındaki devasa tüketim (özellikle de yeşil çay, sudan sonra dünyanın en çok tüketilen ikinci içeceği) ve görünürde toksik etkiler oluşturmaması nedeniyle bu bileşiklerin çok az zarar verecekleri ve özellikle de sağlıklı bir yaşam stiline katkı olarak önemli yararları olabileceği sonucuna varılmıştır (Mitscher ve ark., 1997).

Prosiyanidince-zengin preparatlar piyasada, %80 ile %97 arasında polifenol içeren tablet ya da kapsül şeklinde satılmaktadır. Doz önerileri ise başlangıçta günlük 100-500 mg'dan idame amaçlı olarak günlük 50-100 mg düzeyine kadar büyük çeşitlilik göstermektedir. Ortalama bir fincan yeşil çay 300-400 mg civarı polifenol içerir.

9.2 İmmün Stimülanlar

İmmün stimülanlar bağışıklık sisteminin aktivitesini arttıran maddelerdir. Aşılardan farklı olarak immün stimülanların spesifik patojenlerle herhangi bir antijenik ilişkisi bulunmaz. Sonuç olarak etkilerinin spesifik olmadığı ve hücresel immün faktörlerin (makrofajlar, granülositler, lökositler) ve hücresel bağışıklık sistemi tarafından salınan aracıların uyarılması sonucu etki gösterdiklerine inanılmaktadır (Şek. 9.2). Bu nedenle de immün stimülanlar kullanıldıklarında her zaman immün yanıtı fizyolojik olarak baskılama riskine sahiptir ve bu da kronik enflamatuar süreçlerin kötüleşmesine neden olabilir. Konakçı bağışıklık sisteminin uyarılmasının daha önce hareketsiz olan otoimmün süreçleri de aktive etme tehlikesi vardır (Haustein, 1995).



Şekil 9.2. ▲ Hücre aracılı konakçı savunma sisteminin spesifik olmayan uyarımı

İmmün stimülasyon terimi, geleneksel "uyarım ve modülasyon (adaptasyon) terapisi" yerine fitoterapide sıklıkla kullanılmaktadır. Spesifik olmayan stimülasyon terapisi; "odaksal ya da genel reaksiyonun tetiklenmesi (enflamasyon, ateş), immün sistemin uyarılması ve/veya otonom sinir sisteminin doğal düzenleyici süreçlerinin performansını arttırmak için modüle edilmesini" içerir.

Pratikte immün stimülan bitkiler arasında iki tıbbi bitki öne çıkmaktadır: Koni çiçeği/ekinezya (*Echinacea* spp.) ve ökse otu (*Viscum album*). Yılan kökü/Su keneviri (*Eupatorium perfoliatum*), Amerika çiviti (*Baptisia tinctoria*) ve mazı (*Thuja occidentalis*) gibi diğer bitkiler de önemli bitkilerdendir. Ancak bunlar, sadece yine ekinezya içeren kombinasyon ürünleri içindeyken etkili oldukları klinik olarak belgelenmiştir. Loğusa otu (*Aristolochia clematitis*) ve Venus sinekkapanı (*Dionaea muscipula*) daha önceleri Almanya'da immün stimülan olarak kullanılıyor iken bugün karsinojenik riskleri nedeniyle yasaklanmışlardır. *Aristolochia* cinsindeki tüm bitkiler, hem tıbbi bitki sektörü girişimcileri tarafından hem de hükümet tarafından nefrotoksik ve karsinojenik olan aristoloşik asit varlığı nedeniyle yasaklanmıştır.

9.2.1 Koni Çiçeği (Ekinezya)

1989 ve 1992 yıllarında Komisyon E tarafından yayımlanan 4 monograf uyarınca bütün Almanya'da 2 tür Ekinezya preparatı önerilebilmekte ve reçete edilebilmektedir: Mat mor ekinezyanın (*Echinacea pallida*) kökünden elde edilen alkollü ekstre ve mor ekinezyanın (*E. purpurea*) toprak üstü taze bölümlerinden sıkılan özsu. 1990'lara kadar *E. pallida* kökleri-

nin *E. angustifolia* ile yaygın bir şekilde karıştırıldığı unutulmamalıdır (Bauer ve Wagner, 1988). Her iki tür de önceden ABD'de resmi bir ilaç olarak tanınmaktaydı. Son Komisyon E monografı 1992 yılında yayımlandığından beri farklı monopreparatlar ve *E. purpurea* ve/veya *E. angustifolia* içeren kombinasyon ürünlere ilişkin pozitif sonuçlar bildiren ek çalışmalar yayımlanmıştır (Blumenthal ve ark., 2003)

9.2.1.1 Bitki, Ham Drog ve İçerikler

Echinacea cinsi farklı varyetelerde 9 türü kapsamaktadır. Tıbbi olarak kullanılan ilk tür dar yapraklı mor ekinezyadır (*E. angustifolia*) ve mat mor ekinezya (*E. pallida*) ile karıştırılmıştır. Bu bitkiler 40-60 cm'e kadar büyür ve Kuzey Amerika yerlileri tarafından yaraları iyileştirmek amacıyla ve "her derde deva ürün" olarak kullanılır. Avrupalı göçmenler bu bitkiyi 1900'lerin başında Avrupa'ya tanıtmıştır. Bu iki türün tarımsal üretim çalışmaları başarısız olmuş, bu nedenle de bunlar yerine mor ekinezya (*E. purpurea*) yetiştirilmiş ve farmasötik ürünlerde kullanılmıştır (Şek. 9.3).

Echinacea pallida kökünün karakteristik bileşikleri; ekinasein, ekinolon, ekinakozit ve ayrıca suda çözünen polisakkaritlerdir (bunlardan bazıları immün stimülan etkiler göstermiştir).

E. purpurea suyu taze çiçekli bitkiden elde edilir. 100 birim taze bitkiden 40 birim bitki suyu elde edilir. Sıkılan suyun kimyasal bileşimi tam olarak bilinmemektedir; suda çözünebilir polisakkaritleri ve alkamitleri içerir ama kikorik asit içermemektedir (Proksch, 1982; Stimpel ve ark., 1984).

Ekinezya türlerinin bileşikleri ve farmakolojisine dair kapsamlı inceleme Bauer ve Wagner (1990) tarafından gerçekleştirilmiş, son dönemde klinik çalışmalarla ilgili Barrett ve arkadaşları (1999) ve Barrett (2003) tarafından iki eleştirel inceleme yayımlanmıştır. *E. purpurea* bitkisinin kimyası, test yöntemleri, farmakolojisi, yapılan klinik çalışmalar ve ilgili veriler Amerikan Bitki Farmakopesi'nde (American Herbal Pharmacopoeia) (Upton, 2004), başka bir klinik monograf da Blumenthal ve arkadaşları (2003) tarafından yayımlanmıştır.

9.2.1.2 Farmakoloji ve Toksikoloji

70'ten fazla yayında Ekinezya preparatlarının farmakolojik etkileri incelenmiştir. Çalışmaların çoğunda Ekinezya'nın insanlar ve hayvanlarda bulunan immün kompleman hücreler üzerindeki uyarıcı etkileri incelenmiştir. Örneğin maya taneleri ile inkübe edilmiş insan granülositlerinin fagositik aktivitesi üzerine *in vitro* çalışmalar ve karaciğer ve dalak makrofajları tarafından karbon tanelerinin fagositozu üzerine *in vivo* çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Farklı Ekinezya preparatlarının (tek başına ya da ökse otu, Amerikan çividi, mazı gibi diğer bitkisel ekstrelerle kombine halde), Ekinezya bitkisinden elde edilen izole fraksiyonlar ve saf bileşikler kadar fagositik aktiviteyi uyardıkları belirlenmiştir.



Şekil 9.3. ▶ Mor Ekinezya *(Echinacea purpurea).*

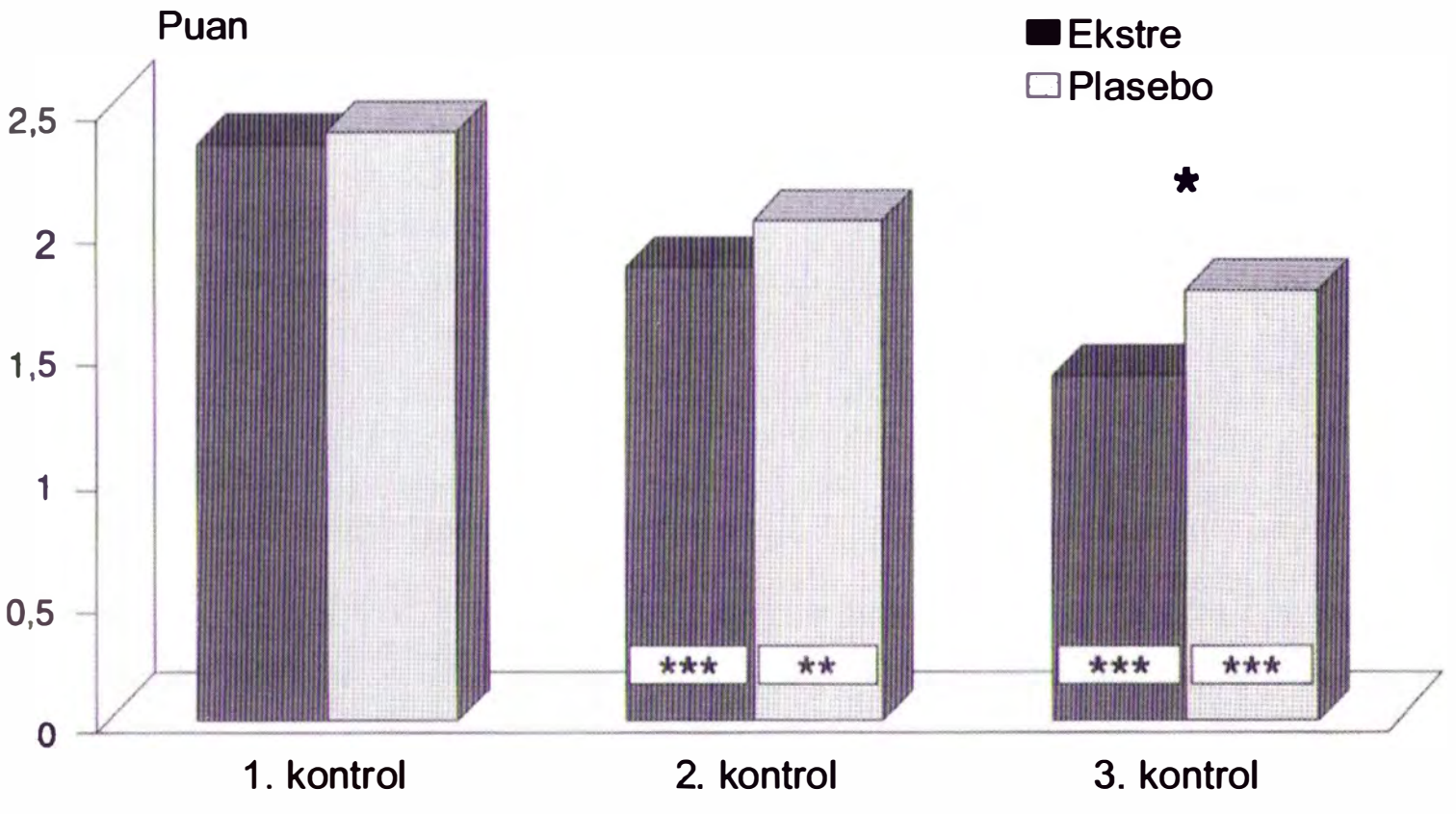
Ayrıca bazı Ekinezya polisakkaritlerinin interlökin 1, tümör nekroz faktör ve interferon salınımını uyardıkları da ortaya konmuştur (Bauer ve Wagner, 1990; Wagner ve Jurcic, 1991; Bauer, 1997).

Ekinezya polisakkaritlerinin LD_{50} değerleri farelerde intraperitonal olarak uygulandıklarında 2500 mg/kg'ın üzerinde bulunmuştur ki bu da toksisitesinin çok düşük olduğunu göstermiştir (Bauer ve Wagner, 1990). Ekinezya preparatlarının genotoksisitesine ilişkin çalışmalar 2 ticari ürün kullanılarak gerçekleştirilmiş olup bunlardan birisi diğer immünostimülan bitki ekstrelerinin yanı sıra ekinezya içeren bir kombinasyon ürünüdür (ticari olarak Esberitox® olarak bilinmektedir). Henüz yayımlanmamış sonuçlar, önceden Alman Federal Sağlık Ajansı (günümüzde Alman İlaç ve Medikal Cihaz Enstitüsü olarak bilinmektedir) için hazırlanan raporda 1992 yılında değerlendirilmiştir. Raporu inceleyen uzman özellikle de *E. purpurea* içeren preparatlar için yeterli sayıda mutajenite testinin gerçekleştirildiğini ve *in vitro* olarak hiçbir negatif sonuç elde edilmediğini, bu verilerin de bu bitki için tümör oluşturma olasılığının çok düşük olduğunu ifade etmiştir. Bu raporda aynı zamanda, tümör gelişim riski üzerinde yeterli *in vivo* araştırma yapılamadığı için değerlendirilemeyeceği de belirtilmektedir (Schulte-Hermann,1992).

9.2.1.3 Terapötik Etkinlik Üzerine Çalışmalar

Melchart ve arkadaşları (1994) Ekinezya'nın immün stimülan etkisi üzerine 26 kontrollü klinik çalışmaya (18 tanesi randomize, 11 tanesi çift kör) ilişkin bir meta analiz yayımlamıştır. Bu çalışmalardan 6 tanesinde; tek bitki ekstresi içeren 3 ürün ve 20 tanesinde de 4 kombinasyon ürün kullanılmıştır. 4 kombinasyon üründe de Ekinezya ekstresi (*E. angustifolia* ya da *E.pallida*) miktar olarak temel bileşeni oluşturmuş ve büyük olasılıkla da ürünün etkiden sorumlu olan aktif ekstresinin o olduğu düşünülmüştür. Çalışmalar 16 kriterin her biri puanlanarak ve nihai puanlar toplanarak değerlendirilmiştir. Sadece 8 çalışma, mümkün olan en yüksek toplam puanın %50'sinden fazlasını toplamıştır. Mümkün olan en yüksek puanın %70'ine ulaşan en iyi çalışmada, Resistan® marka kombinasyon ürün kullanılmıştır (Melchart ve ark., 1994); (Bu ürün artık satılmamaktadır).

Bu çalışmaların çoğunda üst solunum yolları enfeksiyonları ele alınmış ve en iyi sonuçlar bu endikasyon için elde edilmiştir. Tamamı randomize ve plasebo kontrollü olan 6 çalışmada klinik semptomlarda anlamlı iyileşme tespit edilirken bir çalışmada da hastalık süresinin kısaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların tedavi süreleri ve tasarımları benzerdir. Burada örnek olması adına en yüksek puanı alan çalışmanın (Dorn, 1989) sonuçlarını özetlememiz gerekir; çift kör çalışma protokolünde akut nezle benzeri enfeksiyonu olan 100 hastaya 30 mL ekinezya preparatı veya plasebo; birinci ve ikinci günlerde uygulanmış, daha sonra doz 6'ncı güne kadar 3 günlüğüne günlük 15 mL düzeyine düşürülmüştür. Hastalar başvuru anında (dönem 1), uygulamanın 2-4'ncü günlerinde (dönem 2) ve 6-8'nci günlerinde (dönem 3) değerlendirilmiştir. 7 soğuk algınlığı semptomu (letarji, uzuv ağrısı, baş ağrısı, rinit, öksürük, boğaz ağrısı ve farinks kızarıklığı) yarı-kantitatif bir değerlendirme sistemi kullanılarak derecelendirilmiştir (Şek.9.4). Tahmin edilebileceği gibi hem Ekinezya hem de plasebo ile tedavi edilen gruplarda yaklaşık 8 günlük gözlem süresi boyunca puanlar hızla düşmüştür.



Şekil 9.4. ▲ Nezle benzeri enfeksiyonun başvuru anı (1'nci muayene), tedavinin 2-4'ncü gününde (ikinci muayene) ve tedavinin 6-8'nci haftalarında (üçüncü muayene) değişim belirlenmiştir. Koyu renk kolonlar: Ekinezya preparatı; gri renk: Plasebo. Her bir kolon randomize çift kör çalışmada 50 hastanın değerini ifade etmektedir.* = $p < 0.05$;** = $p < 0.001$ (Dorn,1989).

Üçüncü ve son muayenedeki puanlar arasındaki fark Ekinezya grubunda tüm 7 semptomda da istatistiksel olarak anlamlıyken plasebo grubunda sadece 3 semptomda anlamlı görülmüştür ($p<0.01 - 0.001$ arası). Elde edilen sonuçlar, semptomlar ilk ortaya çıktığında Ekinezya preparatı kullanmanın uygun vakalarda soğuk algınlığı süresini ortalama ¼ ila 1/3 gün oranında kısaltacağını (örneğin 10 günden 7 güne) göstermiştir.

Dorn'un çalışmasında (1989) kullanılan aynı kombinasyon ürün (Resistan®) bitkisel bir immün stimülan olarak tüm olası profilaktik yararlar için test edilmiştir. Plasebo kontrollü bir çift kör çalışmada Cologne Üniversitesi'nden 646 öğrenci, ürünün soğuk algınlığı sıklığı üzerindeki etkilerini test etmek için 1989-1990 kış döneminde en az 8 hafta boyunca ürünü kullanarak profilaktik etkilerini test etmişlerdir. Toplam 609 denek (303 Ekinezya ve 306 plasebo) çalışmayı tamamlamıştır. Önceki 12 aylık dönemde 3'ten fazla nezle benzeri enfeksiyon geçirmiş olan toplam 363 denek "enfeksiyona yatkın" altgrup olarak sınıflandırılmıştır. Plasebo ile karşılaştırdığımızda Ekinezya grubunda primer enfeksiyonda %15, tekrarlayan enfeksiyonlarda da %27 oranında azalma elde edilmiştir. Yine ekstre grubu deneklerinde, enfeksiyonda plaseboya kıyasla toplam soğuk algınlığı sayısında %20'lik bir düşüş elde edilmiştir. Bir bütün olarak çalışma popülasyonunun aksine, enfeksiyona yatkın deneklerde elde edilen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$; Schmidt, 1990).

Melchart ve arkadaşları (1994) yayımlamış oldukları meta-analiz çalışmasında, ticari olarak satılan *Echinacea purpurea* suyunun (marka adı Echinacin®) akut üst solunum yolu enfeksiyonu olan 120 hastadaki etkilerini plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada incelemişlerdir. Tedavi süresi 10 gün olarak belirlenmiştir. Semptomlar ve hastalık süresi bakımından iyileşme oranlarının Ekinezya preparatı kullanan hastalarda plasebo kullanan kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Hoheisel ve ark., 1997). Bir diğer çalışmada da akut üst solunum yolu enfeksiyonu olan 59 hasta üzerinde 3 farklı *E. purpurea* ekstresinin etkinliği test edilmiştir. Hastalara 1 hafta boyunca günlük 40 mg ya da 280 mg tüm bitki ekstresi veya 180 mg kök ekstresi verilmiştir. Üç preparatın etkinliği, toplam şikayet skoru (12 semptom) baz alınarak plasebo ile karşılaştırmalı şekilde değerlendirilmiştir. Bu skor plasebo grubunda %29, kök ekstresi grubunda %45 ve 40 mg ve 280 mg dozlarda tüm bitki kısımlarından elde edilen ekstreyi kullanan gruplarda sırasıyla %63 ve %64 oranında düşüş göstermiştir. Tüm bitki kısımlarından elde edilen ekstre ile elde edilen sonuçların plasebo ile elde edilen sonuçlardan anlamlı şekilde üstün olduğu belirlemiştir (Brinkeborn ve ark., 1999).

Diğer yandan Ekinezya'nın profilaktik kullanımı üzerine gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmada olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Bu çalışmalardan birinde, 300 deneğe 12 hafta boyunca *E. augustifolia* ekstresi, *E. purpurea* ekstresi veya plasebo uygulanmıştır. Tekrar yeni bir üst solunum enfeksiyonunun başlama süresi sırasıyla 66, 69 ve 65 gün olarak tespit edilmiştir. Sadece test deneklerince gerçekleştirilen sübjektif tedavi yanıt derecelendirmesinde, Ekinezya ekstreleri plaseboya göre üstün bulunmuştur (Melchart ve ark.,1998). Bir diğer çalışmada *E. purpurea*'nın sıvı ekstresinin enfeksiyona meyilli 109 hasta (önceki yıl 3'ten fazla üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar) üzerindeki profilaktik etkinliği incelenmiştir. Bu ekstre 8 hafta boyunca kullanılmış olup bu sürede Ekinezya kullanan hastaların %65'i akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçirirken plasebo grubunda bu oran %74 olarak tespit edilmiştir (Grimm ve Müller,1999).

1950'lerin başlarında jinekolojik ve ürolojik enfeksiyonu olan hastalarda Ekinezya preparatlarının etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Her ne kadar bu çalışmaların bazılarında ilacın etkinliğinin değerlendirilmesinde ciddi metodolojik eksiklikler olsa da ilaç güvenliğinin değerlendirilmesi bağlamında nispeten yüksek sayıda hastanın katılımı bu çalışmaları değerli kılmaktadır. Bu çalışmaların incelendiği bir meta analizde, *E. purpurea* suyu ile hazırlanan preparatların oral olarak alındıklarında tüm yaş gruplarında iyi tolere edildiği belirtilmiştir. 1231 hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışmada katılımcıların sadece %5'i nahoş tat aldıklarını ifade etmişler ya da 4-6 haftalık uygulama süresi boyunca bazı durumlarda bulantı ve abdominal ağrı gibi spesifik olmayan ve hafif yan etkiler bildirmiştir (Parnham,1996).

524 sağlıklı erkek ve kız çocuğun (2 ila 11 yaş arası) yer aldığı geniş ölçekli klinik bir çalışmada, Ekinezya şurubu üstü solunum yolu enfeksiyonları (URi) ile ilişkili semptomların tedavisindeki etkileri açısından test edilmiştir (Taylor ve ark., 2003). Etkiler 4 ay boyunca cbevcynler tarafından tutulan günlüklerle kayıt altına alınmıştır. Ekinezya preparatı (*E. purpurea* bitkisinin toprak üstünde kalan kısımlarının taze sıkılması ile elde edilmiş), semptomların süresi veya şiddetinde herhangi bir azalmaya neden olmamıştır. Bununla birlikte araştırmacılar ikinci ve üçüncü sefer gelişebilecek enfeksiyonların beklenmedik bir şekilde düşüş trendi içinde olduğunu belirlemişlerdir: Ekinezya grubundaki en az 1 URi'si olan çocuklarda URi'lerin insidansı (%52.3) plasebo (%64.4) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.015). Buna Ekinezya'nın diğer deneylerde ve yaygın klinik kullanımda gözlenen olası immün stimülan etkisine atfen, "koruma penceresi" adı verilmiştir.

Son dönemde yayımlanan iki kontrollü klinik çalışma ile Ekinezya'ya karşı iyi bir tolerans geliştiği ancak etkinliğin yeterince iyi belgelenemediği belirtilmiştir. Giles ve arkadaşları (2000) üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi veya önlenmesine ilişkin 12 çalışmayı derlemişlerdir. 1997 öncesindeki çalışmaların çoğu etkinliği teyit etmektedir, ancak bazı çalışmalarda önemli metodolojik problemler bulunmaktadır. 1997'den sonra yayımlanan 5 çalışmadan 3 tanesi etkinliği teyit ederken en büyük çalışma (Melchart ve ark.,1998) da dahil olmak üzere kalan ikisi bunu teyit etmemiştir. Toplam 3396 hastanın yer aldığı 8 terapötik klinik çalışma ve 8 profilaktik çalışmadan oluşan güncel Cochrane derlemesi (Melchart ve ark., 2001), Ekinezya preparatlarının hastalarda kullanımına dair net bir öneride bulunmamaktadır. Barrett (2003), Ekinezya tedavisinin farmakolojik ve klinik yönlerine ilişkin incelemesinde de aynı sonuca varmıştır.

9.2.1.4 Endikasyonlar, Doz ve Riskler

Komisyon E, ekinezya üzerine hazırladığı monografılarını 1992 yılında revize etmiş ve sadece mat mor ekinezya (*E. pallida*) kökünün alkol ekstreleri ve mor ekinezyanın (*E. purpurea*) toprak üstü bölümlerinin taze sıkılmış suyu için pozitif değerlendirme yapmıştır. Kök ekstreleri "nezle benzeri enfeksiyonların destekleyici tedavisi" için ve ekinezya suyu da "soğuk algınlığı, solunum yolu ve alt üriner sistemin kronik enfeksiyonlarının destekleyici tedavisi" için endikedir (Blumenthal ve ark.,1998). 8 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir. Bazıları bu 8 haftalık süre sınırının, Komisyon E tarafından 8 haftadan uzun süre kullanım durumunda Ekinezya preparatlarının olası bir toksisite sorunu yaratacağı kaygısıyla konduğunu düşünmüştür. Bu kesinlikle söz konusu değildir. Komisyon E,

eğer onaylı endikasyonlardaki sorunlar 8 haftadan uzun sürerse daha agresif bir tedavinin gerekebileceği ve sağlık profesyonellerinin bu aşamada rol almasına ihtiyaç duyulacağı düşüncesi ile bu 8 haftalık sınırı belirlemiştir (Blumenthal ve ark., 2003). Önerilen kök ekstre dozu (%50 etanol ile 1:5 tentür) günlük 900 mg ham droğa eşdeğerdir. Ekinezya suyu için ise günlük 6-9 mg önerilmektedir. Ekinezya, orofarengeal bölgede (tonsiller lenfoid dokularda immün uyarım) etki gösterebileceği için muhtemelen en iyi uygulama şekli sıvı preparat ya da bukkal tablettir. Otoimmün süreçleri uyarabilme potansiyeli nedeniyle Ekinezya; tüberküloz, lökoz, multipl skleroz, kollajen hastalıkları gibi sistemik hastalıklar ve diğer otoimmün hastalıklarda kontrendikedir; ancak bu kontrendikasyonlar herhangi bir vaka raporuna dayanmayıp spekülatif ve teoriktir (Blumenthal ve ark., 2003).

9.2.2 Avrupa Ökse otu

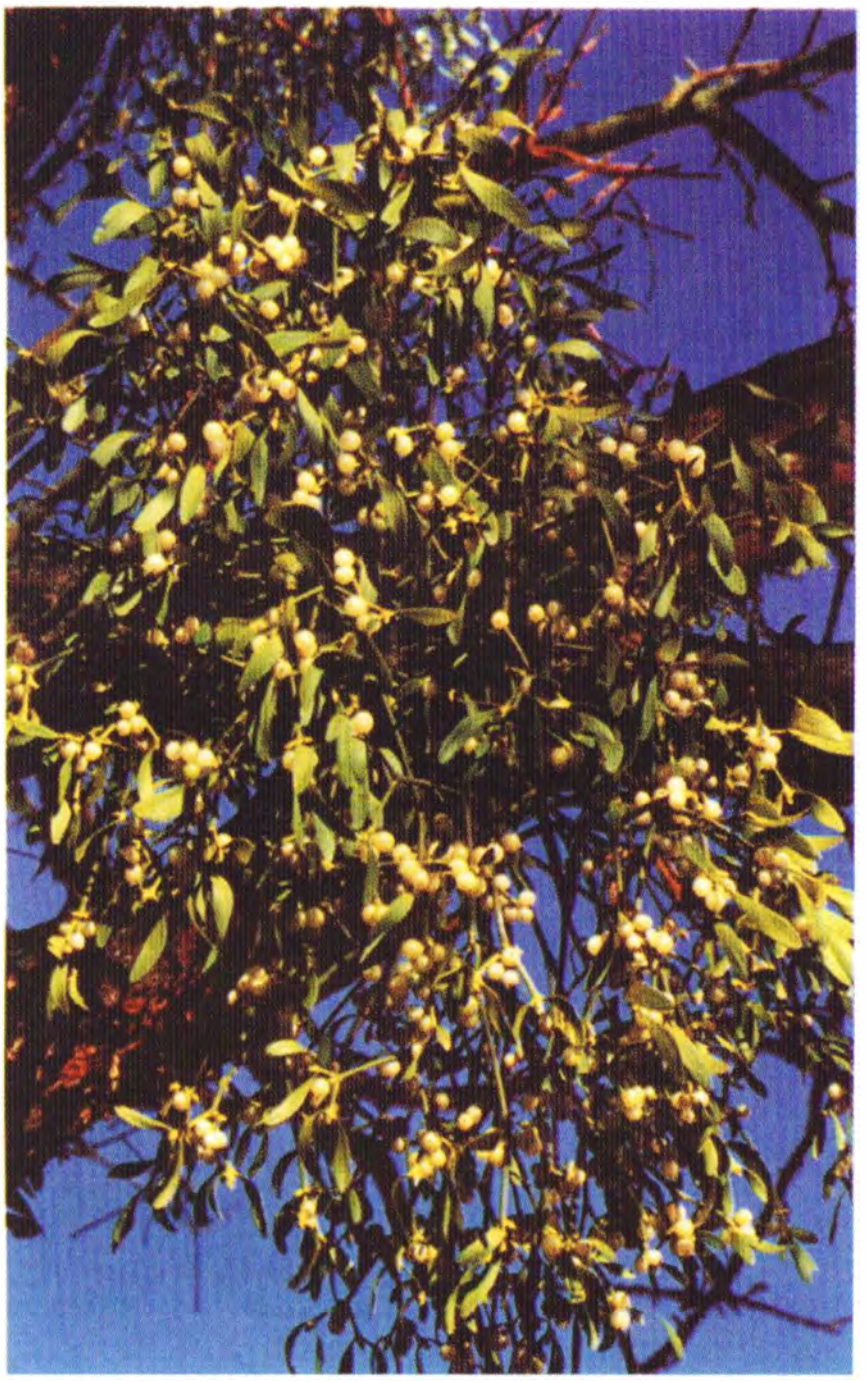
Ökse otu ekstrelerinin kanser tedavisinde kullanımı 1916 yılında Rudolf Steiner ile başlamıştır. Steiner, bir bilim değil felsefe olan antroposofinin kurucusu olarak bilinir. Bu tarihsel geçmiş, ökse otu preparatlarının akılcı ve bilim odaklı fitoterapide yeri olmadığını düşündürebilir. Ancak ortodoks farmakoloji çalışmaları ve klinik deneylerle ökse otu preparatlarının etkinlik ve etkilerinin test edilmesi için çaba harcanmıştır. Aşağıda sunulan bilgiler tamamen modern test ve değerlendirme süreçlerinden elde edilmiş kanıtlara dayanmaktadır.

9.2.2.1 Bitki, Bileşikler ve Etkiler

Avrupa ökseotu (*Viscum album*, Şek. 9.5) Loranthaceae familyasına ait, konakçı bitkiden su ve mineral tuzları çeken ama CO_2 açısından ototrofik olan yarı parazitik herdem yeşil bir çalıdır. Konakçı bitkisine göre 3 alt türü bulunmaktadır: Avrupa'daki geniş yapraklı ağaçlar üzerinde yetişene geniş yapraklı ökse otu (kayın ağacı hariç, elma ve kavak türlerini tercih eder), ak köknar üzerinde yetişene köknar ökse otu ve çamlar, melez çamlar ve bazen de köknarlar üzerinde yetişene çam ökse otu adı verilmektedir.

Gerçekleştirilen immünofarmakolojik çalışmalarda ökse otundaki lektin içeriğinin en önemli aktif bileşik olduğuna dikkat çekilmiştir; lektinlerin etkilerinden birisi de T-lenfositlerinin uyarılmasıdır. Lektin 1 adı verilen bileşiğin deney hayvanlarında makrofaj sitotoksisitesini uyardığı belirlenmiştir. Ayrıca farklı immün hücrelerdeki fagositoz aktiviteyi de tetiklemiştir (Hajto ve ark.,1989, 1990a). Ökse otunun farklı kısımları ve preparatları lektin içeriği yönünden yüksek oranda değişkenlik göstermektedir, bu değişikliklerin önüne geçmek için optimize edilmiş yöntemlerle preparatların üretilmesi sağlanmalıdır. Lektin üzerinden standardize edilmiş bir ökse otu ekstresi bugün Almanya'da Lektinol® markası ile satılmaktadır. Bu ürün üzerinde gerçekleştirilen testler *in vitro* ve *in vivo* olarak doz bağımlı bir immün stimülan etkisi olduğunu göstermektedir ve bu etkiler; immün hücre uyarımı, artan sitokin salgılanması ve farklı tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerdir (Joller, 1996; Beuth ve ark., 1997; Mengs, 1997; Vehmeyer, 1998; Weber ve ark., 1998). Lektin üzerinden standardize edilmiş olan ökse otu ekstresinin tümör hastalarının tedavisinde başlangıçta göstermiş olduğu ilk etki (Bkz. Bölüm 9.2.2.2), bu bitki ile yapılan

tedavinin bilimsel temelinin tekrar göz önüne alınması için önemli bir bulgu olarak düşünülmelidir.



Şekil 9.5. ◀ Avrupa ökse otu *(Viscum album).*

Lektinlerin yanı sıra ökse otunun içindeki asit polisakkaritler de kompleman sistem aktivasyonunu ve diğer bazı *in vivo* etkileri uyarmışlardır (Wagner ve Jordan, 1986; Beuth ve ark., 1992; Gabius ve ark., 1994).

Almanya'da satılmakta olan ökse otu preparatları; Avrupa ökse otunun taze yaprakları, dalları ve meyvelerinden elde edilmektedir. Farklı ürünlerde farklı işlemler ve yöntemler kullanılmakta, bazıları tam olarak antroposofik etkiler göstermektedir. Bazı ürünler (örn., Plenosol®, Helixor®) basit metotlarla, bütün bitkinin sulu ekstresi elde edilerek üretilmektedir. Diğer ürünlerde (örn., Iscador®) ise antroposofik köken tartışmasızdır. Ökse otu bitkisinin 1-2 yaşındaki sürgünleri, bütün gövde, yaprak, tomurcuk, çiçekleri ve meyveleri ile birlikte toplanmalarının ardından 24 saat içerisinde taze olarak işlenir. İlk olarak bitki kısımları ezilerek bir tür özsu elde edilir, daha sonra distile su eklenir ve 1 birim ekstrenin 1 birim ökse otu ağırlığına sahip olduğu sulu bir ekstre elde etmek için bu karışım silindirler arasında ezilir. Elde edilen ekstre 4-6 haftalık bir anaerobik laktik asit fermantasyonuna maruz bırakılır. Daha sonra 1:5 oranında seyreltilir ve %10'luk Iscador stok çözeltisini elde etmek için yazın hasat edilmiş ökse otundan elde edilen su ile kışın hasat edilmiş ökse otundan hazırlanan su karıştırılır. Farklı potenslere sahip enjekte edilebilir solüsyonlar elde etmek için daha sonra daha da sulandırılmak üzere üretimin yapıldığı ülkedeki yasal düzenlemelere göre ısı ya da filtrasyon ile enjektabl olarak hazırlanmış olan ampüller sterilize edilir.

9.2.2.2 Klinik Etkinlik Çalışmaları

Son 30 yıl içerisinde ökse otu preparatlarına ilişkin olarak neredeyse 50 klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunların tamamında parenteral uygulama tercih edilmiş, genellikle subkutan enjeksiyon kullanılmıştır. Hazırlık yöntemlerinin heterojenliği dikkate alındığında sadece belirli ürünlerin sonuçları anlamlı şekilde özetlenebilmektedir. Bu konudaki araştırmalar için Bkz. Keine (1989) ve Hauser (1993).

Ökse otu preparatları üzerine gerçekleştirilen 11 kontrollü klinik çalışma kapsamlı bir meta-analizde incelenmiştir (Kleijnen ve Knipschild, 1994). Araştırmacılar, çalışma sonuçlarını değerlendirmek için 10 kalite kriterine dayalı bir puanlama sistemi kullanmışlardır. Tümör tipleri, kullanılan ürünler ve istatistiksel sonuçlar Tablo 9.1'de özetlenmektedir. Araştırmacılar çalışmaların genel kalitesini zayıf olarak değerlendirmiştir. Çalışmaların hiçbirisinde çift kör tasarım kullanılmamıştır. Bir çalışmanın yeterli şekilde randomize edildiği düşünülmüştür. En yüksek puan verilen çalışma (Dold vc ark.,1991), Alman Federal Çalışan Sigortaları Enstitüsü (the German Federal Insurance Institute for Employees) tarafından yaptırılan, Iscador®'un etkisinin plasebo olarak kullanılan bir multivitamin preparatı ile karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada, histolojik olarak teyit edilmiş ileri düzey, küçük hücreli olmayan bronşiyal karsinoması olan 408 hasta yer almıştır. Iscador® kullanan hastaların ortalama hayatta kalma süresi 9.1 ay iken plasebo kullanan hastalarda bu değer 7.6 ay olarak tespit edilmiştir. 2 yıl sonunda Iscador hastalarının %11.5'i ve plasebo hastalarının %10.1'inin halen yaşadıkları rapor edilmiştir.

Ortalama ve 2 yıllık hayatta kalma değerlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaşam kalitesi skorları da istatistiksel farklılık göstermemiştir. Ancak Iscador® hastaları genel sağlık durumlarında plasebo hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha olumlu düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte çalışmanın araştırmacıları bu sonucun ilgili tedavinin, küçük hücreli olmayan bronşiyal karsinoma hastaları için genel olarak önerilmesi hususunda yeterli olacağına inanmamışlardır.

Tablo 9.1.
Kanser tedavisinde ökse otu preparatları üzerine yapılmış 11 çalışmanın değerlendirildiği meta-analiz (Kleijnen ve Knipschild,1994).

İlk yazar	Kanser türü	Ürün adı	İstatistiksel sonuç	Total puan
Dold,1991	Bronşiyal **karsinoma**	**Iscador**	**0**	**8.5**
Douwes, 1986	Kolorektal karsinoma	Helixor	Anlamlı değil	6.0
Salzer, 1991	Bronşiyal **karsinoma**	**Iscador**	**Anlamlı** değil	**5.5**
Douwes,1988	Kolorektal karsinoma	Helixor	Anlamlı	5.0
Salzer, 1978, 1980	**Bronşiyal karsinoma**	**Iscador**	**Anlamlı**	**5.0**
Salzer, 1979, 1983, 1988	Gastrik karsinoma	Iscador	Anlamlı değil	4.5
Fellmer, 1966, 1968	**Gastrik karsinoma**	**Iscador**	**Anlamlı değil**	**4.0**
Gutsch, 1988	Meme karsinoması	Helixor	Anlamlı	4.0
Heiny, **1991**	**Meme karsinoması**	**Eurixor**	**Anlamlı**	**3.5**
Salzer, 1987a	Meme karsinoması	Iscador	Anlamlı değil	3.0
Majewski, 1963	**Kadınlarda genital karsinoma**	**Iscador**	**Anlamlı değil**	**1.0**

İki çalışma, lektin 1 üzerinden standardize edilmiş ökse otu ekstresiyle gerçekleştirilmiştir. Meme ve kolon kanserleri dâhil farklı türlerde malign tümörleri olan 884 hastanın yer aldığı bir prospektif kohort çalışmada, 3 aylık bir dönem boyunca vücut ağırlığına göre sadece 2.5 g/kg doz subkutan enjeksiyonla ökse otu ekstresi uygulandığında yaşam kalitesi skorunda anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Toleransa ilişkin olarak hastaların %92'si ve hekimlerin %94'ü test preparatını iyi ile mükemmel arasında derecelendirmiştir. Advers etkiler 4 vakada ciltte döküntü, kaşınma ve enjeksiyon bölgesinde lokal enflamasyon olarak bildirilmiştir (Finelli ve ark., 1998).

Açık bir çalışmada, baş ve boyun tümörü rezeksiyonuna giren 477 hasta rastgele bir şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba yaklaşık 4 yıl boyunca diğer terapötik önlemlere ek olarak standardize ökse otu preparatı uygulanırken diğerinde herhangi bir ilave tedavi uygulanmamıştır. Birincil sonuç ölçütü hayatta kalma süresi, ikincil ölçüt ise nüks oranı ve yaşam kalitesi olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada test edilen kriterler bağlamında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Steuer-Vogt, 2001).

9.2.2.3 Endikasyonlar, Doz ve Riskler

Komisyon E ökse otu ile ilgili monografını 1984 yılında yayımlamıştır. Her ne kadar kontrollü klinik çalışmaların (Tablo 9.1) çoğu bu tarihten sonra tamamlanmış olsa da bu çalışmalarda ciddi bir yeni keşif yapılmamıştır. 1984 tarihli monografta ökse otu'nun "intradermal enjeksiyonlardan kaynaklanan lokal enflamasyon sonrasında kutiviseral refleksleri uyararak eklemlerdeki dejeneratif enflamasyonun tedavisinde" yararlı olduğu belirtilmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Bu uygulamalar tamamen ilacın intra- ya da subkutan uygulamalarına dayanmaktadır. Dozlar üreticinin önerilerine uygun olmalıdır. Enjekte edilebilir Iscador® ampulleri 10 farklı konsantrasyonda üretilir ve tedavi döngüsünde dozlar en düşük konsantrasyondan başlanır ve tedrici olarak arttırılır. Çeşitli alt türlerden elde edilen ekstreler ile (geniş yapraklı, köknar ve çam ökse otu) tedaviyi içeren sıralı rejimler de önerilmektedir; bu uygulama tedavinin sadece kısmen ortodoks bilimsel tıpla ilişkisi olan antroposofik kökenini yansıtmaktadır.

Bu preparat parenteral olarak uygulandığı için protein hipersensitivitesinde kontrendikedir. Tüberküloz gibi kronik ve ilerleyici enfeksiyonlar da olası immün etkiler nedeniyle kontrendikedir. Bu monografta bazı yan etkiler dile getirilmiştir: Çillenme, yüksek ateş, baş ağrısı, göğüs ağrısı, ortostatik hipotansiyon ve alerjik reaksiyonlardır.

9.2.3 Tıbbi Mayalar

Mayalar tıbbi olarak Mısırlılar ve sonrasında Yunanlar ve Romalılar tarafından kullanılmıştır. Bira üreticisi ülkelerde maya her zaman popüler olarak geleneksel tedavide; enteral enfeksiyonlar ve zehirlenmeler için antidiyareik ve hafif laksatif olarak, çıban, akne ve egzamada önleyici olarak kullanılmıştır.

Kuru bira mayası (tıbbi maya) Alman Farmakopesi'nde artık üreyemeyen ama halen enzimatik aktivitelerini devam ettiren hücrelerden oluşan derin fermantasyon ile elde edilen maya olarak tanımlanmaktadır. Fungal kültürlerden (*Saccharomyces cerevisae*) elde edildikleri için bira mayası preparatları bitkisel ilaç olarak sınıflandırılabilir. Ham dip fermente bira mayası yüksek oranda şerbetçiotu bileşiklerini içerir ve tıbbi amaçlar için işlenmeden önce acı maddeler mayadan uzaklaştırılmalıdır. Kuru ağırlık olarak bira mayası %50-60 oranında azotlu bileşik (protein, nükleik asit, serbest aminoasit ve biyojenik aminler), %15-37 karbonhidrat ve %4-7 oranında yağ ve lipit (temel olarak fosfolipitler) içerir.

Bira mayasının terapötik kullanımı büyük oranda geleneksel tıbba ve ampirik iyileşmeye dayanmaktadır. Bazı farmakolojik çalışmalarda farelerde peritonal makrofajların fagositik indeksinde artış (Schmidt, 1977), fareler ve makak maymunlarında deneysel enfeksiyon şiddetinde azalma (Sinai ve ark., 1974) bildirilmiştir. Diyet maya takviyesi, kwashiorkor (ağır düzeyde dengesiz beslenme) yaşayan çocuklardaki ödemin daha hızlı temizlenmesini sağlamıştır ve bu etki muhtemelen mayaların B vitamini içeriğinden kaynaklanmıştır (Gervais, 1973).

Komisyon E tıbbi mayalar üzerine hazırladığı 1988 tarihli monografında, bu mayaların "iştahsızlık, kronik akne ve fronkül için katkı" olarak kullanılabileceğini belirtmektedir (Blumenthal ve ark., 1998). Önerilen günlük doz ortalama 6 g düzeyindedir. Yan etki olarak bu monografta tıbbi mayaların bazen duyarlı hastalarda migren ataklarına ve fermente edilmiş maya alımının ise mide gazına neden olabileceği belirtilmiştir.

9.2.4 Altınmühür

ABD'deki en popüler bitkilerden biri olan ve her zaman en çok satanlar listesinde yer alan, toplam bitkisel ürün satışının %4'ünü karşılayan altınmühür, *Hydrastis canadensis* bitkisinin köksap ve köklerinden oluşur. İlk gelen Avrupalı göçmenlere Amerikan Yerlileri tarafından tanıtılan bu bitki, yüksek oranda renkli izokinolin alkaloitleri, özellikle de berberin (%0.5-6) ve adını taşıyan hidrastin (%1.5-4) içerir.

Uzun süre acı tadı ve faydası şüpheli olarak bilinen bir ilaç olarak kullanılan altınmühür daha sonra, 1980'lerde erken bir kurgu çalışmasının yanlış anlaşılmasına dayanarak, yasadışı uyuşturucular için idrar testlerini maskeleyebileceğine inanan karşı kültür üyeleri tarafından daha popüler hale getirilmiştir (Foster, 1989). Sonrasında da popülerliği immünostimülan kullanımıyla ilgili olarak artarak devam etmiştir. Bu amaç doğrultusunda Ekinezya ile kombinasyon halinde sıklıkla satılmaktadır. Bu kullanımı destekleyecek herhangi bir klinik çalışma hiçbir zaman yapılmamıştır.

Farmakolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır ve çoğunun da modası geçmiş durumdadır. Altınmühür ve içerdiği alkaloidler üzerine kapsamlı bir inceleme 50 yıl önce yayımlanmıştır (Shideman, 1950) ve önceki 40 yılda bu bitki üzerine kısıtlı sayıda çalışma yürütülmüş olması dikkat çekicidir. Pratik öneme haiz o günden beri herhangi bir çalışma yayımlanmamıştır. Blumenthal ve arkadaşları (2003) tarafından yakın dönemde gerçekleştirilen bir derlemede modern literatürde altınmühür üzerinde yapılmış hiç klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple altınmühür preparatlarının olası klinik farmakolojisinin bir kısmını

anlamak için mantıksal olarak berberin üzerine gerçekleştirilen klinik çalışmalar özetlenmiştir.

Altınmühür'ün ünü büyük oranda berberinin antimikrobal etki gösterdiğini ortaya koyan *in vitro* çalışmalara dayanmaktadır. Az sayıdaki klinik deneylerde ise alkaloidin örneğin enterotoksijenik *E. coli* kaynaklı ishalin tedavisinde sistemik olmayan bir antibakteriyel olarak etki gösterebileceği ortaya konmuştur (Rabbani, 1987). Ayrıca berberin ve ilişkili alkaloidlerin gastrointestinal yolda oldukça düşük düzeyde emilmesinden dolayı immün stimülasyon gibi önemli sistemik etkileri bulunmamaktadır (Bergner, 1996-97).

Her ne kadar altınmühür'ün herhangi bir sistemik amaç için kullanımının bilimsel bir temeli olmasa da kurutulmuş köksap ve kökleri seyahat ishalinin tedavisinde günde 3 sefer 0.5-1 g dozda kullanılmaktadır. Bu düzeydeki dozlar genellikle toksik değildir, ancak altınmühür hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (McGuffin ve ark., 1997).

Doğada yetişen bitki ABD'de oldukça yoğun şekilde toplanmıştır, bu nedenle son yıllarda türün geleceği tartışmalı durumdadır. Bu da tarımsal üretim çalışmalarını tetiklemiştir ve bu sayede yeterli tıbbi bitki temin edilebilmektedir. Ancak altınmühür'ün sahip olduğu neredeyse tüm özellikler, berberin içeren kızıl karamuk (*Berberis vulgaris*) ya da mahonya'da (*Mahonia aquifolium*) bulunduğu için bu yaygın bitkilerin tehlike altındaki türler yerine alkaloid kaynağı olarak kullanılması mantıklı olacaktır.

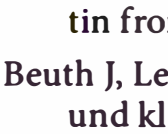
9.3 Terapötik Önem

Konakçının savunmasını spesifik olmayan bir şekilde arttıran bitkisel droglar veya bileşikler önemli bir terapötik boşluğu doldurmaktadır (özellikle de tedavi seçeneklerinin aşırı sınırlı olduğu ayakta tedavi ortamlarında). Bu durum özellikle ekinezya ve ökse otu preparatları için geçerlidir. Yılda yaklaşık 1 milyon reçetede verilen ekinezya preparatları Almanya'da da en çok kullanılan bitkisel ilaçlar arasındadır. Özellikle üst solunum yolu olmak üzere sık nükseden enfeksiyonlardan mustarip olan, çocukların dahil olduğu hastalara reçete edilmektedir. Bu hastalarda hedef, temelde farmakolojik olmayan araçlar (örn., Kneipp uygulamaları, egzersiz, zararlı patojenlerin uzaklaştırılması) kullanılarak uzun dönemdeki enfeksiyon direncini geliştirmektir. Bu yaklaşım sıklıkla başarısız olur. Bu hastalara uyan az sayıda farmakoterapötik seçenek olduğu ve ekinezya preparatlarının düşük risk potansiyeli olduğu düşünüldüğü için bu preparatları denemek makuldür. Eldeki veriler (özellikle klinik çalışmalardan elde edilen veriler) ekinezya ürünlerinin konakçı savunmasını uyarmada bazı etkinliklerinin olduğunu düşündürmektedir. İmmün yanıtlar doğaları gereği epizodik oldukları için bu ürünlerin sürekli kullanımının mantıklı bir açıklaması bulunmamaktadır. Bu nedenle de monografta kullanım süresi 8 hafta olarak önerilmiştir.

Eldeki mevcut veriler geleneksel ökse otu preparatları için kanıtlanabilir ve bilimsel bir şekilde terapötik etkinliğe işaret etmemektedir. Bununla birlikte pek çok tekil vaka raporunda ökse otu preparatlarının, eğer ortodoks tıbbı uygun bir terapötik alternatif sunamıyorsa malign tümörlerin palyatif tedavisinde kullanımını savunmaktadır. Lektin 1 üzerinden standardize edilmiş ökse otu ekstreleri günümüzde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu ökse otu preparatının gelecek vadettiği ve pratik açıdan önemli olan tedaviye mantıklı bir bilimsel zemin sunduğu görülmektedir.

Malign tümörlerin palyatif tedavisi için ökse otu preparatlarının aksine, diğer endikasyonlar için bitkisel immünostimülanlar artık Almanya'da son ilaç düzenlemesi uyarınca sağlık sigortalarınca karşılanmamaktadır (Bkz. Tablo 1.3). Aynı durum bitkisel adaptojenler (Asya ginsengi ve Sibirya ginsengi) için de geçerlidir. Fakat ginseng preparatları günümüzde hekimlerin danışmanlık verdiği kendi kendine yapılan ilaç tedavilerinde halen önemli bir role sahiptir. Doğu ampirik tıbbının; ginseng'in evrensel ölçekteki kullanımı, etkileri ve etkinliğine dair nispeten kapsamlı olarak oluşturdukları bilimsel veri tabanı, ginseng ürünlerinin geçici kullanımının iyileşme sırasında ve diğer fiziksel zayıflık durumlarında, özellikle de daha yaşlılarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu preparat birkaç haftadan uzun olmayan sürelerde yeterince yüksek dozda (günde 1-2 g ham drog ya da 300-600 mg ekstre) kullanılmalıdır.

Genel olarak immünolojik ve genel adaptojenik etkiler alanında gerçekleştirilen yayımlanmış en az 8 klinik deneye karşın Sibirya ginsengi'nden elde edilen preparatların Asya ginsengi'ne kıyasla daha az geleneksel ve bilimsel zemini bulunmaktadır. Bu bitki ginseng ile aynı aileden olsa da bileşikleri oldukça farklıdır ve bu da genel olarak adaptojenik etkilerinin neden daha az olduğunu göstermektedir.



Kaynakça

107th Congress. Farm Security and Rural Investment Act of 2002. Public Law 107-171 www.ers.usda.gov/Features/farmbill/.

Ahn, Y-J, Kim M-I, Yamamoto T, Fujisawa T, Mitsouka T (1990) Selective growth responses of human intestinal bacteria to Araliaceae extracts. Microbial Ecol Health Disease 3: 223-229.

Allen JD, McLung I, Nelson AG, Welsch M (1998) Ginseng supplementation does not enhance healthy young adults' peak aerobic exercise performance. J Am Coll Nutr 17: 462-6.

Andallu B, Radhika B (2000) Hypoglycemic, diuretic and hypocholesterolemic effect of winter cherry (Withania somnifera, Dunal) root. Indian J Exp Biol 38:607-9.

Anon (no date) Centella asiatica. Indena SpA Milan Italy Technical documentation, pp 1-31.

Asano K, Takahashi T, Miyashita M et al. (1986) Effect of Eleutherococcus sentiosus extract on human physical working capacity. Planta Med 3:175-7.

Bahrke MS, Morgan WP (2000) Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. Sports Med 29: 113-33.

Bajusz E, Sellye H (i960) Über die durch Srtreß bedingte Nekroseresistenz des Herzens. Ein Beitrag zum Phänomen der „gekreuzten Resistenz". Naturwissenschaft 47:520-521.

Barret B, Vohmann V, Calabrese C (1999) Echinacea for upper respiratory tract infection. J Farn Pract 48(8):628-35.

Barrett B (2003) Medicinal properties of Echinacea: a critical review. Phytomedicine 10: 66-86.

Bauer R (1997) Echinacea - Pharmazeutische Qualität und therapeutischer Wert. Zeitschrift für Phytotherapie 18: 207-214.

Bauer R, Wagner H (eds) (1990) Echinacea. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Bergner P (1996-97) Goldenseal and the common cold: the antibiotic myth. Med Herb 8(4): 1,4-6.

Betti G (2002) Taigawurzel (Eleutherococcus sentiosus) - das pflanzliche Adaptogen zur Steigerung der psychomotorischen, mentalen und physischen Leistungsfähigkeit. I Pharmakol Ther 6:167-78.

Beuth J, Ko HL, Gabius HJ, Burichter H, Oette K, Pulverer G (1992) Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer. Clin Invest 70: 658-661.

Beuth J, Lenartz D, Uhlenbruck G (1997) Lektinoptimierter Mistelextrakt. Experimentelle Austestung und klinische Anwendung. Zeitschrift für Phytotherapie 18: 85-91

Bladt S, Wagner H.Woo WS (1990) Taiga-Wurzel. Dtsch. Apoth Z 27:1499-1508.

Blumenthal M (1991) Debunking the "ginseng abuse syndrome." Whole Foods, March:89~9i.

Blumenthal M (2002) Farm bill bans use of name "Ginseng" on non-Panax species: "Siberian ginseng" no longer allowed as commercial term. HerbalGram 56:54.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS (eds.). Klein S, Rister RS (trans). (1998) The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, www.herbalgram.org.

Blumenthal M, Hall T, Goldberg A et al. (eds). (2003) The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, TX: American Botanical Council.

Bohn B, Nebe C, Birr C (1987) Flow-cytometric studies with Eleutherococcus senticosus extract as an immunomodulatory agent. Arzneim. Forsch. (Drug Res) 37:1193-1196.

Bombardelli E. Morazzoni P (1995) Vitis vinifera L. Fitoterapia 66: 291-317.

Bradwein J, Zhou Y, Koszycki D, Shlik J (2000) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effects of Gotu Kola (Centella asiatica) on Acoustic Startle Response in Healthy Subjects. J Clin Psychopharmacol 20:680-684.

Brekhman II, Dardymov IV (1969) New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. Ann Rev Pharmacol 9: 419-430.

Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH (1999) Echinaforce and other echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. Phytomedicine 6:1-5.

Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z (2003) Rhodiola rosea - a phytomedicinal overview. HerbalGram 56: 40- 52.

Chen G (1995) Effects of JingShuiBao capsule on quality of life of patients with chronic heart failure. J Adm Trad Chin Med 5: (Suppl.) 40-43.

Coon JT, Ernst E (2002) Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. Drug Safety 25(5):323-44.

Court WE (2000) Ginseng: The Genus Panax. Amsterdam: Harwood Scientific Publishers.

Dharmananda S (2002) The Nature of Ginseng: Traditional Use, Modern Research, and the Question of Dosage. HerbalGram 54:34-51.

Divi PU, Sharada AC, Solomon FE, Kamath MS (1992) In vivo growth inhibitory effect of Withania somnifera (ashwagandha) on a transplantable mouse tumor, Sarcoma 180. Ind J Exp Biol 30: 169-172.

Diwan PV, Karwande I, Singh AK (1991) Anti-anxiety profile of manduk parni (Centella asiatica) in animals. Fitoterapia 62:253-257.

Dold U, Edler L, Maurer HC, Müller-Wening D, Sakellariou B. Trendelenburg F, et al (1991) Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Dorn M (1989) Milderung grippaler Effekte durch ein planzliches Immunstimulans. Natur- und Ganzheitsmedizin 2: 314-319.

Dowling EA, Redondo DR, Branch JD et al. (1996) Effect of Eleutherococcus sentiosus on submaximal exercise performance. Med Sei Sports Exerc 28: 482-9.

Engels HI, Said JM, Wirth JC (1996) Failure of chronic ginseng administration to affect work performance and energy metabolism in healthy adult females. Nutr Res 16:1295-1305.

Farrow JM, Leslie GB, Schwarzenbach FH (1978) The in vivo protective effect of a complex yeast preparation (Bio-Strath) against bacterial infections in mice. Medita (Solothurn) 8:37-42.

Finelli A, Limberg R, Scheithe K (1998) Mistel-Lektin bei Patienten mit Tumorerkrankungen. Diagnostik und Therapie im Bild 1998: 2-5.

Foster S (1989) Goldenseal-Masking of Drug Tests From Fiction to Fallacy: an Historical Anomaly. HerbalGram 21:7,35.

Gabius HJ, Gabius S, Joshi SS, Koch B, Schroeder M, Manzke WM, Westerhausen M (1994) From ill-defined extracts to the immunomodulatory lectin: Will there be a reason for oncological application of mistletoe? Planta Med 60: 2-7.

Gervais C (1973) Profitable effect of a lactic yeast in nutrient-deficient Biafran children. Bull Soc Pathol exot 66: 445-447.

Giles JT, Pakt CT, Chien SH et al. (2000) Evaluation of echinacea treatment of the common cold. Pharmacotherapy 20: 690-7.

Grimm W, Müller HH (1999) A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. Am J Med 106:138-143.

Hajto T, Hostanka K, Frei K, Rordorf C, Gabins H-J (1990a) Increased secretion of tumor necrosis factor *a,* interleukin 1, und interleukin 6 by Heiman mononuclear cells exposed to ß-galacto-side specific lectin from clinically applied mistletoe extract. Cane Res. 50:3322.

Hajto T, Hostanka K, Gabius HI (1989) Modulatory potency of the ß-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) and the host defense system in vivo in rabbits and patients. Cane Res 49: 4803.

Hajto T, Hostanka K, Gabius HI (1990b) Zytokine als Lectin-induzierte Mediatoren in der Misteltherapie. Therapeutiken 4:136-145.

Hauser SP (1993) Mistel - Wunderkraut oder Medikament? Therapiewoche 43(3): 76-81.

Haustein KO (1998) Immuntherapeutika und Zytostatika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report '98. Springer Verlag, S. 326-331.

Hofecker G (1987) Physiologie und Pathophysiologic des Alterns. Öster Apoth Z 41:443-450.

Hoheisel 0, Sandberg M, Bertram S, Bulitta M, Schäder M (1997) Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. European Journal of Clinical Research 9: 261-268.

Hyo-Won B, IL-Heok K, Sa-Sek, H, Byung-Hun H, Mun-Hae H, Ze-Hun K, Nak-Du K (1987) Roter Ginseng. Schriftenreihe des Staatlichen Ginseng-Monopolamtes der Republik Korea.

Ji BT, Chow W-H, Hsing AW, McLaughlin JK, Dai Q, Gao Y-T, Blot WJ (1997) Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers. Int J Cancer 70: 255-258.

Joller PW, Menrad JM, Schwarz T et al. (1996) Stimulation of cytokine production via a special standardized mistletoe preparation in an vitro human skin bioassay. Arzneimittel-Forschung/Drug Res 46: 649-653.

Kaemmerer K, Fink J (1980) Untersuchungen von Eleutherococcus-Extrakt auf trophanabole Wirkungen bei Ratten. Der praktische Tierarzt 61: 748-753.

Kaemmerer K, Kietzmann M (1983) Untersuchungen über streßabschirmende Wirkungen von oral verabreichtem Zinkbacitracin bei Ratten. Zbl Vet Med A 30:712-721.

Kiene H (1989) Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. Eine Übersicht. Therapeutiken 3:347-353.

Kleijnen J, Knipschild P (1994) Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled trials in humans. Phytomedicine 1: 255-260.

Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Teppo L, Pukkala E, Aromaa A (1997) Dietary fla-vonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. Am J Epidemiol 146: 223-230.

Kuppurajan K, Rajagopalan SS, Sitaramen R, Rajagopalan V, Janaki K, Revethi R, Venkataraghavan S (1980) Effect of ashwagandha (Withania somnifera Dunal) on the process of aging in human volunteers. J Res Ayurveda Siddha 1: 247-258.

Laerum OD, Iversen OH (1972) Reticuloses and epidermal tumors in hairless mice after topical skin applications of cantharidin and asiaticoside. Cancer Res 32:1463-1469.

Lamm S, Shen Y, Pero RW (2001) Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of Uncaria tomentosa., C-Med-100™. Phytomedicine 8(4):267~74.

Lovett EJ, Schnitzer B, Keren DF et al (1984) Application of flow cytometry to diagnostic pathology. Lab Invest 50:115-140.

McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A (1997). Botanical Safety Handbook. CRC Press, Boca Raton, p. 26.

McKenna DJ (ed) (1998) Natural Supplements. Institute for Natural Products Research, Marine on St. Croix, Minnesota, unpaged.

Melchart D, Linde K, Worku F, bauer R, Wagner H (1994) Immunomodulation with echinacea - a systematic review of controlled clinical trials. Phytomedicine 1: 245-254. Melchert T Linde K, Fischer P, Kaesmayr J (2001) Echinacea for preventing and treating the common cold (Conchrane Review). In: The Conchrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.

Mishra LC, Singh BB, Dagenais S (2000) Scientific Basis for the Therapeutic Use of Withania somnifera (Ashwagandha): A Review. Alternative Medicine Review 5:334-346.

Mitscher LA, Jung M, Shankel D, Dou J-H, Steele L, Pillai SP (1997) Chemoprotection: a review of the potential therapeutic antioxidant properties of green tea (Camellia sinensis) and certain of its constituents. Med Res Revs 17:327-365.

Morris AC, Jacobs I, Kligerman TM (1996) No ergometric effect of ginseng ingestion. Int J Sport Nutr 6: 263-71.

Obermeier A (1980) Zur Analytik der Ginseng- und Eteutherococcusdroge. Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität, Munich.

Palmer BV, Montgomery ACV, Monteiro JCMP (1978) Ginseng and mastalgia. Brit Med J1:284 (letter).

Pichler WJ, Emmendörfer A, Peter HH et al. (1985) Analyse von T-Zell-Subpopulationen. Patho-physiologisches Konzept und Bedeutung für die Klinik. Schweiz med Wschr 115:534-55

Piscoya J, Rodriguez Z, Bustamante SA, Okuhama NN, Miller MJS, and Sandoval.(200i) Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species Uncaria guianensis. Inflammation Research 50:442-448

Ploss E (1988) Panax ginseng C.A. Meyer. Scientific report. Kooperation Phytopharmaka, Cologne.

Proksch A (1982) Über ein immunstimulierendes Wirkprinzip aus Echinacea purpurea. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich.

Rabbani GH, Butler T, Knight et al. (1987) Randomized controlled clinical trial for diarrhea due to enterotoxigenic Escherichia coli and Vibrio cholerae. J Infect Dis 155: 979-984

Reinhard K-H (1997) Uncaria tomentosa (Willd.) DC. - cat's claw, un~a de gato oder Katzenkralle. Z Phytother 18:112-121.

Ro HS, Lee SY, Han BH (1977) Studies on the lignan glycoside of Acanthopanax cortex. J Pharm Korea 21: 81-86.

Schmidt CH (1977) Unspezifische Steigerung der Phagozytoseaktivitäten von Peritoneal-Makro-phagen nach oraler Gabe verschiedener Hefepräparationen. Dissertation, Freie Universität Berlin.

Schmidt U, Albrecht M, Schenk N (1990) Pflanzliches Immunstimulans senkt Häufigkeit grippaler Infekte. Plazebo-kontrolherte Doppelblindstudie mit einem kombinierten Echinacea-Präparat mit 646 Studenten der Kölner Universität. Natur- und Ganzheitsmedizin 3: 277-282.

Schole J, Harisch G, Sallmann HP (1978) Belastung, Ernährung und Resistenz. Parey, Hamburg Berlin.

Selye R (1946) The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. J Clin Endocrinol 6:117-130.

Sheng Y, Li L, Pero RW (2001) DNA repair enhancement of aqueous extracts of Uncaria tomentosa in a human volunteer study. Phytomedicine 8:275-282.

Shideman FE (1950) A review of the pharmacology and therapeutics of Hydrastis and its alkaloids, hydrastine, berberine, and canadine. Comm Nat Form Bull 18(102): 3-19.

Siegel RK (1979) Ginseng abuse syndrome: Problems with the panacea. JAMA 341:1614-5.

Siegel RK (1980) Ginseng and high blood pressure. J Am Med Assoc. 243: 32.

Sinai Y, Kaplan A, Hai Y et al. (1974) Enhancement of resistance to infectious disease by oral administration of brewer's yeast. Infection Immunol. 9: 781-787.

Sonnenborn U, Proppert Y (1990) Ginseng (Panax ginseng C.A. Meyer). Z Phythotherapie 11: 35-49-

Spasow AA, Wikman GK, Mandrikow VB, Mirinova IA, Neumoin VV (2000) A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of Rhodiola rosea SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. Phytomed 7: 85-89.

Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P et al. (2001) The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomized controlled clinical trial. Eur J Cancer 37: 23-31.

Stimpel M, Proksch A, Wagner H et al (1984) Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant Echinacea purpurea. Infect Immunity 46: 845-849.

Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. (2003) Efficacy and safety of Echinacea in treating upper respiratory tract infections in children. JAMA 290:2824-30.

Upton R, Petrone C (eds) (1999) Astragalus Root: Analytical, quality control, and therapeutic monograph. American Herbal Pharmacopoeia, Santa Cruz, CA.

Upton R, Petrone C (eds) (2000) Ashwagandha Root: Analytical, quality control, and therapeutic monograph. American Herbal Pharmacopoeia, Santa Cruz, CA.

Upton R. (ed.) (2004). Echinacea purpurea Root (Echinacea purpurea (L.) Moench). Analytical, quality control, and therapeutic monograph. American Herbal Pharmacopoeia, Santa Cruz, CA.

Vogler BK, Pittler MH, Ernst E (1999) The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. Eur J Clin Pharmacol 55: 567-75.

Wagner H, Jordan E (1986) Structure and properties of polysaccharides from Viscum album (L.) Oncology (Suppl 1): 8-15.

Wagner H, Jurcic K (1991) Immunologische Untersuchungen von planzlichen Kombinationspräparaten. Arzneim.Forsch (Drug Res)4i: 1072-1076.

Wagner H, Nörr H, Winterhoff H (1994) Plant adaptogens. Phytomed 1: 63-76.

WHO monographs on selected medicinal plants, Vol.i. World Health Organisation, Geneva 1999, pp 168-82.

Williams M (1995) Immuno-protection against herpes simplex type II infection by eleutherococ-cus root extract. Int J Altern Compl Med 13:9-12.

Winther K, Ranlov C, Rein E, Mehlsen J (1997) Russian root (Siberian Ginseng) improves cognitive functions in middle-aged people, whereas Ginkgo biloba seems effective only in the elderly. J Neurol Sciences 150: S90.

Youn YS (1987) Analytisch vergleichende Untersuchungen von Ginsengwurzeln verschiedener Provenienzen. Dissertation, Freie Universität Berlin.

Zhang Z, Huang W, Liao S, Li J, Lui J, Leng F, Gong W, Zhang H, Wan L, Wu R, Li S, Luo H, Zhu F (1995) Clinical and laboratory studies of JingShuiBao in scavenging oxygen free radicals in elderly senescent XuZheng patients. J Adm Chin Med 5 (Suppl): 14-18.

Zhu J-S, Halpern GM, Jones K (1998) The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: Cordyceps sinensis part 1. J Alt Comp Med 4: 289-303.

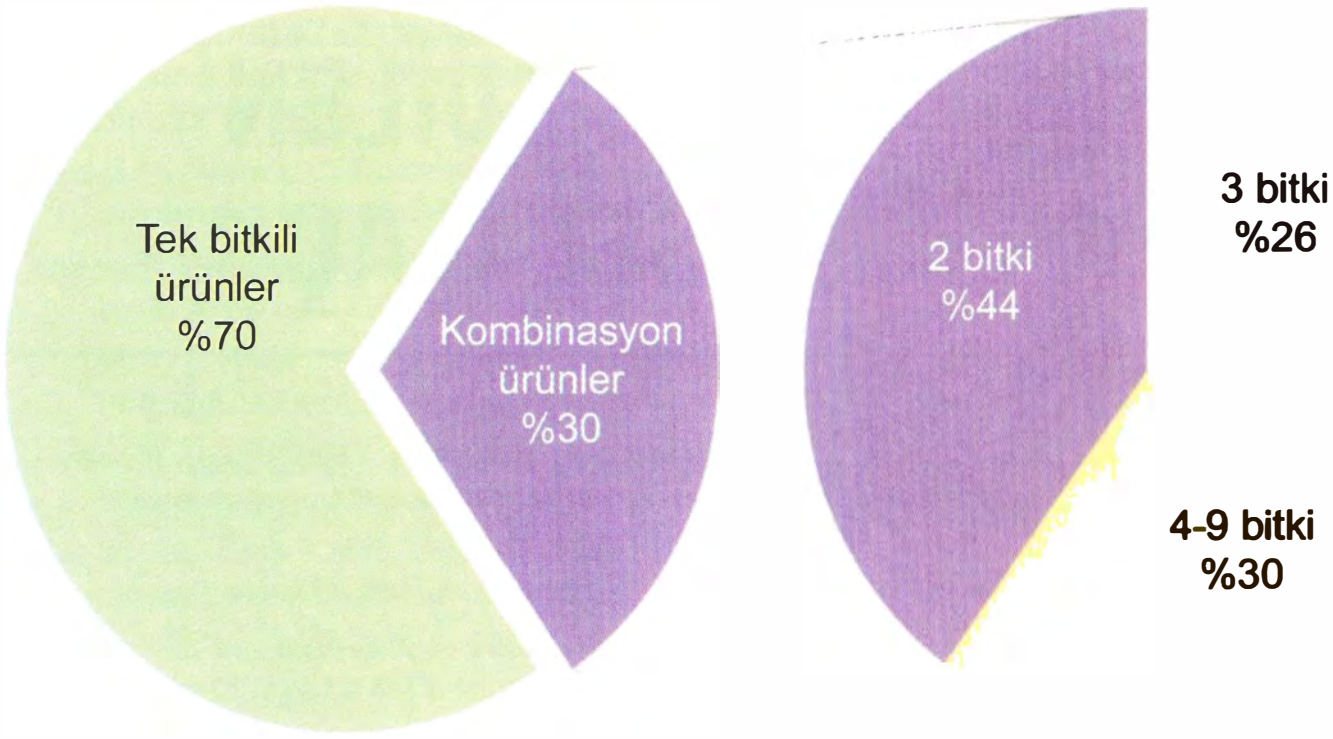
Zorikow PS, Lyapustina TA (1974) Change in a concentration of protein and nitrogen in the reproductive organs of hens under the effect of Eleutherococcus extract. Deposited DOC VINI, 732-774,58-63, ref Chem Abstracts 86 (1977) 119-732.

EK: ALMANYA'DA EN ÇOK REÇETE EDİLEN 100 BİTKİSEL İLAÇ

Şekil A1 ve Tablo A1-A3'te Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç verilmiştir. Bu bilgi 2002 yılı için 2003 yılında yayımlanan *İlaç Reçete Raporu*'na (Schwabe ve Paffrath, 2003) dayanmaktadır. Bitkiler ve bitkisel ürünlerin isimlendirilmesinde *Rote Liste* 2003'de yer alan yöntem kullanılmaktadır. Tablo A3'te görüleceği üzere bu 100 bitkisel ürün Almanya'da en yaygın şekilde reçete edilen 2267 ilaç arasından seçilmiştir. 2002 yılındaki satışları toplamı 420 milyon € olup en çok satılan 2267 ilacın toplam cirosu ise 19.507 milyar €'dur. Bu sonuçlardan da görüleceği üzere en çok satan 100 bitkisel ilacın toplamı sağlık sigortası programlarının kapsadığı toplam ilaç harcamalarının %2.15'ini oluşturmaktadır. En çok reçete edilen 100 bitkisel ilacın 59 tanesi 68 tek bitkili ürün (297 milyon € = Toplam bitkisel ilaç pazarının %70'i) iken 32 tanesi de kombinasyon üründür (124 milyon € = %30). Kombinasyon ürünler arasında 19 çift bitkili ürün, 9 tane üç bitkili ürün, 1 tane dört bitkili ürün, 2 tane beş bitkili ürün ve 1 tane de 9 bitkili ürün bulunur. Bitkisel ilaçlar için öne çıkan endikasyonlar Tablo A1'de sunulmaktadır.

Dikkat ederseniz Tablo A1'deki endikasyonların sırası kabaca bu kitabın 8 bölümüne karşılık gelmektedir. *Ginkgo* preparatları genel olarak Bölüm 2'de (Merkezi Sinir Sistemi) ve papatya preparatlarının haricen kullanımı (ağrı, romatizmal rahatsızlıklar ve berelenmeler) ve antienflamatuar olarak dâhilen kullanımları ise Bölüm 8'de (cilt, romatizma ve ağrı) ele alınmaktadır. En yaygın şekilde reçete edilen 68 tek bitkili ürün, 34 bitki ve bitki bölümünden oluşmakta olup bunlar satış hacimlerine göre Tablo A2'de sıralanmaktadır.

En çok reçete edilen bitkisel ilaçların genel satış rakamları 1997 ile 2002 arasında %35 düşüş göstermiştir. Fitoterapide tercih edilen tek bitkili ürünlerdeki düşüş yüzdesi kombinasyon ürünlere kıyasla daha azdır. En çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç içerisinde kombinasyon ürünlerin sayısı 41'den 32'ye düşmüştür. Endikasyon listesinde (Tablo A1) ürolojik ilaçlar 1997'den beri iki basamak ilerlemiştir. 1997'den 2002'ye kadar en güçlü satış artışı gösteren ilaçlar (Tablo A2) cüce palmiye meyvesi ekstresi ve sardunya kökü ekstresidir (listeye ilk olarak 9'uncu sıradan girmiştir). Atkestanesi ekstresi ve sarmaşık yaprağı ekstresi (her ikisi içinde güncel araştırma verisi eksiktir) en yüksek düşüşü sergilemiştir.



Kaynak: Schwabe ve Paffrath, Drug Prescription Report 2003,Springer 2003

Şekil E1. ▲ 2002 yılında Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilacın satışının yüzde dağılımı (tek bitki/ kombinasyon ürünler).

Tablo A1.

2002 yılında Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilacın dağılımı, brüt eczane satışları sıralamasıyla. Yıl hanesindeki rakamlar milyon Euro cinsinden yıllık satışları göstermektedir, N 2002 = 2002 yılında piyasada bulunan ürünlerin sayısı. Sütun 1: Tablo A2 ve A3'teki endikasyonlar için anahtar harfler görünmekte.

	Endikasyonlar	1994	1997	2000	2002	N 2002
A	Merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları	315	236	161	135	25
B	Solunum rahatsızlıkları	110	76	96	93	25
C	Kardiyovasküler rahatsızlıklar	116	80	40	31	8
D	Üriner sistem rahatsızlıkları	79	76	46	49	11
E	Mide, bağırsak, karaciğer ve safra hastalıkları	110	57	42	41	11
F	Hastalıklara karşı vücut direncini arttıranlar	37	37	23	34	4
G	Cilt ve bağ doku hastalıkları	48	30	20	20	12
H	Jinekolojik rahatsızlıklar	10	18	30	17	4
8	Tüm endikasyonlar	797	645	485	420	100

Tablo A2.

2002 yılında en çok satan 100 bitkisel ilaçtan 70 tanesi tek bitkiden oluşan ürünlerdir. Bunlar toplamda 34 bitki ya da aktif bileşiğe indirgenebilirler ve bu bitkiler aşağıda, satış rakamlarına göre sıralanmıştır.
Kısaltmalar: E = Ekstre; **P** = Toz.

Sıra	Bitki ya da aktif bileşik	Ürün	Endikasyon	Satış (Bin €)
1	***Gingko*** **yaprağı (E)**	**6**	**A**	**73239**
2	Kantaron (E)	10	A	36772
3	Ökse **otu** (E)	**3**	**F**	**32729**
4	Sarmaşık yaprağı (E)	4	B	18563
5	Alıç yaprağı **ve** çiçeği **(E)**	**3**	**C**	**15299**
6	Cüce palmiye meyvesi (E)	3	D	13933
7	***Saccharomyces*** **(P)**	**2**	**E**	**13550**
8	Isırgan otu kökü (E)	1	D	10619
9	Sardunya **kökü (E)**	**1**	**B**	**8715**
10	At kestanesi tohumu (E)	2	C	8605
11	**Kekik** (E)	**5**	**B**	**5795**
12	Ökaliptus yağı ve sineol	2	B	5476
13	**Meryemana dikeni** meyvesi **(E)**	**1**	**E**	**4535**
14	Öksürük otu köksapı (E)	1	A	4108
15	**Kabak çekirdeği (E)**	**1**	**D**	**4084**
16	Hayıt (E)	2	H	3792
17	**Bromelain**	**1**	**G**	**3469**
18	Siyah kohoş köksapı (E)	1	H	3344
19	Papatya çiçeği **(E)**	**3**	**G**	**3309**
20	Kediotu kökü (E)	2	A	2860
21	**Çiğdem (E)**	**1**	**G**	**2801**
22	Çim poleni(E)	1	D	2586
23	Enginar yaprağı (E)	**1**	**E**	**2282**
24	Altın başak (E)	1	D	2072
25	**Isırgan otu yaprağı (E)**	**1**	**G**	**1995**
26	Şeytan pençesi (E)	1	G	1956
27	**Adaçayı (E)**	**1**	**G**	**1847**
28	Karakafes otu kökü (E)	1	G	1507
29	Ayı **üzümü** yaprakları **(E)**	**1**	**D**	**1246**
30	Gece sefası yağı	1	G	1241
31	**Uzara kökü (E)**	**1**	**E**	**1103**
32	Sinameki meyvesi (E)	1	E	1089
33	**Cadı fındığı** kabuğu **(E)**	**1**	**G**	**890**
34	İzlanda yosunu (E)	1	B	234
	34 bitki ya da aktif bileşik	**68 tek bitkili ürün**		**296000**

Tablo A3.

Almanya'da en çok reçete edilen 100 bitkisel ilaç. Satış rakamları bin Euro cinsinden eczane satış rakamlarına dayanmaktadır.

Kısaltmalar: T = Tablet, **CT** = Kaplamalı tablet, **FT** = Film tablet, **L** = Sıvı, **C** = Kapsül, **0** = Merhem ya da krem, **S** = Supozituvar, **E** = Ekstre, **P** = Toz, **J** = Bitki suyu, **INO** = Endikasyon kodu (Tablo A1), **A sırası** = Reçete sayısına göre bitkisel ilaçların sıralaması, **B sırası** = Tüm ilaç ürünleri arasında reçete sayısına göre bitkisel ilaçların sıralaması, **TRx** = Bin reçete, **T€** = Bin € (brüt eczane satışı)

Marka adı (Doz şekli)	Bitkiler veya aktif bileşikler (preparatlar)	INO	A sırası	B sırası	TRx	Yıllık T€
Sinupret (CT, FL)	Jansiyan kökü (P) Çuha çiçeği (P) Ekşi yonca (P) Mürver çiçeği (P) Avrupa mine çiçeği (P)	B	1	18	2769	22660
Gelomyrtol/ -forte (C)	**Sineol** **Limonen** ***α*-Pinen**	**B**	**2**	**24**	**2165**	**17624**
Prospan (T,L)	Sarmaşık yaprağı (E) (E)	B	3	26	2119	13592
Perenterol(C)	***Saccharomyces boulardii* (P)**	**E**	**4**	**52**	**1522**	**12744**
Iberogast (L)	Hünkar çiçeği (E) Melekotu kökü (E) Papatya çiçeği (E) Frenk kimyonu (E) Meryemana dikeni meyvesi (E) Melisa yaprağı (E) Tıbbi nane yaprağı (E) Kırlangıçotu (E) Meyan kökü (E)	E	5	84	1192	13297
Tebonin (FT,L)	*Ginkgo biloba* yaprağı (E)	**A**	**6**	**178**	**753**	**31702**
Bronchipret Saft/Tr.	Kekik (E) Sarmaşık yaprağı (E)	B	7	200	703	3547
Umckaloabo (L)	Sardunya **kökü (E)**	**B**	**8**	**204**	**697**	**8715**
Gingium (FT,L)	*Ginkgo biloba* yaprağı(E)	A	9	232	655	18595
Soledum Kapseln **(C)**	**Sineol**	**B**	**10**	**249**	**631**	**4841**
Sinuc (L)	Sarmaşık yaprağı (E) (E)	B	11	281	572	2797
Remifemin plus (CT)	**Kantaron (E)** Siyah kohoş **(E)**	**H**	**12**	**297**	**550**	**10082**
Crataegutt (C,L)	Alıç yaprağı ve çiçeği (E)	C	13	322	510	12547
Ginkobil Tropf,/ -N Ftbl.(L,FT)	*Ginkgo biloba* yaprağı (E)	A	14	474	**463**	12784
Jarsin (CT)	**Kantaron (E)**	**A**	**15**	**473**	**378**	**9643**

Marka adı (Doz şekli)	Bitkiler veya aktif bileşikler (preparatlar)	INO	A sırası	B sırası	TRx	Yıllık T€
Korodin Herz-	Alıç meyvesi (E)	C	16	477	376	4334
Kreislauf (L)	**Kafur**					
Sedariston	Kediotu kökü (E)	A	17	522	345	6029
Konzentrat (C)	**Kantaron (E)**					
Remifemin (T,L)	Siyah kohoş (E)	H	18	563	324	3344
Kytta Sedativum F (CT,L)	**Kediotu kökü (E)** **Şerbetçiotu dişi çiçekleri (E)** **Çarkıfelek bitkisi (E)**	**A**	**19**	**578**	**313**	**4220**
Prostagutt forte (C)	Cüce palmiye meyvesi (E) Isırgan kökü (E)	D	20	629	289	12752
Hedelix (FL)	**Sarmaşık yaprakları (E)**	**B**	**21**	**647**	**280**	**1.584**
Iscador (L)	Avrupa ökse otu (E)	F	22	689	261	14792
Felis (CT)	**Kantaron (E)**	**A**	**23**	**700**	**257**	**5660**
Neuroplant (C)	Kantaron (E)	A	24	715	252	6358
Aspecton Saft N (L)	**Kekik (E)**	**B**	**25**	**718**	**250**	**1777**
Tussamag Hustensaft N (L)	Kekik (E)	B	26	761	234	1118
Bronchicum Elixier N (L)	**Çuha kökü (E)** **Kekik (E)**	**B**	**27**	**782**	**226**	**1375**
Laif 600 (T)	Kantaron (E)	A	28	803	221	7281
Rökan (T,L)	***Ginkgo biloba* yaprağı (E)**	**A**	**29**	**883**	**198**	**8087**
Bazoton (FT)	Isırgan otu kökü (E)	D	30	898	195	10619
Sinufurton Saft (L)	**Çuha kökü (E)** **Kekik (E)**	**B**	**31**	**929**	**190**	**1346**
Babix-Inhalat N (L)	Ökaliptus yağı Ladin yağı	B	32	964	181	883
Soledum Hustensaft/ -Tropfen	**Kekik (E)**	**B**	**33**	1002	**174**	**1101**
Luvased (CT)	Kediotu kökü (E) Şerbetçiotu dişi çiçekleri (E)	A	34	1006	173	2043
Sinuforton (C)	**Anason yağı Çuha kökü(E)** **Kekik (E)**	**B**	**35**	**1015**	**172**	**1401**
Colchicum Dispert (CT)	Kolşisin alkaloidleri (E)	G	36	1023	171	2801
Prostess (C)	**Cüce** palmiye meyvesi(E)	D	**37**	**1038**	**169**	**5215**
Uzara (L,CT)	Uzara kökü (E)	E	38	1044	168	1103

Marka adı (Doz şekli)	Bitkiler veya aktif bileşikler (preparatlar)	INO	A sırası	B sırası	TRx	Yıllık T€
Diarrhoesan (L)	**Elma pektini** **Papatya çiçeği (E)**	**E**	**39**	**1049**	**167**	**1223**
Bromelain-POS (T)	Bromelain	G	40	1069	164	3469
Bronchicum Tropfen N (L)	**Çuha kökü (E)** **Kekik (E)**	**B**	**41**	**905**	**194**	**1287**
Agnucaston (FT)	Hayıt (E)	H	42	1116	156	2525
Venostasin retard/ N/S (C,CT,T)	**At kestanesi tohumu (E)**	**C**	**43**	**1130**	**154**	**6082**
Kamillosan Lösung (L)	Papatya çiçeği (E)	G	44	1164	148	1607
Petadolex (C)	**Öksürük otu köksapı (E)**	**A**	**45**	**1170**	**147**	**4108**
Thymipin N (L)	Kekik (E)	B	46	1178	145	962
Prostagutt mono (C)	**Cüce palmiye meyvesi (E)**	**D**	**47**	**1185**	**144**	**5015**
X-Prep (L)	Sinameki meyvesi (E)	E	48	1209	140	1089
Kamillenbad Robugen (L)	**Papatya çiçeği (E, uçucu yağı)**	**G**	**49**	**1232**	**137**	**1301**
Bronchipret TB (T)	Kekik (E) Sarmaşık yaprağı(E)	B	50	1235	136	1180
Esberitox N (T, L, Z)	**Beyaz sedir yaprağı (E)** **Koni çiçeği kökü (E)** **Avustralya çiviti kökü (E)**	**F**	**51**	**1238**	**136**	**1243**
Kytta Plasma F/Salbe F (0)	Karakafes kökü (E)	G	52	1244	135	1507
Melrosum Husten sirup N (L)	**Kekik (E)**	**B**	**53**	**1249**	**134**	**837**
Helixor (L)	Avrupa ökse otu (E)	**F**	**54**	**1325**	**125**	**7537**
Linola Gamma Creme	**Gece sefası yağı**	**G**	**55**	**1339**	**124**	**1241**
Bronchoforton N Salbe	Ökaliptus yağı Çam iğnesi yağı Tıbbi nane yağı	B	56	1353	123	1185
Kaveri (FT, L)	***Ginkgo biloba* yaprağı (E)**	**A**	**57**	**1364**	**121**	**4044**
Sedariston Tropfen (L)	Kedi otu kökü (E) Kantaron (E) Melisa yaprağı (E)	A	58	1391	119	1559
Eucabal Balsam	**Ökaliptus yağı** **Çam iğnesi yağı**	**B**	**59**	**1394**	**118**	**686**
Hyperforat (G)	Kantaron (E)	A	**60**	**1447**	**112**	**1179**
Hametum Salbe	**Cadı fındığı (distilat)**	**G**	**61**	**1448**	**112**	**890**
Euvegal (G)	Kediotu kökü (E) Melisa yaprağı(E)	A	62	1461	110	2108

Marka adı (Doz şekli)	Bitkiler veya aktif bileşikler (preparatlar)	INO	A sırası	B sırası	TRx	Yıllık T€
Cystinolakut (G)	**Ayı üzümü (E)**	**D**	**63**	**1469**	**109**	**1246**
Talso (K)	Cüce palmiye meyvesi (E)	D	64	1481	108	3703
Cystinol (L)	**Huş yaprağı (E)** **At kuyruğu otu (E)** **Altın başak (E)** **Ayı üzümü (E)**	**D**	**65**	**1485**	**108**	**908**
Prosta Fink forte (C)	Kabak çekirdeği (E)	D	66	1489	107	4084
Phytodolor/N (L)	**Titrek kavak kabuğu ve yaprağı (E)** **Dişbudak kabuğu (E)** **Altın başak (E)**	**G**	**67**	**1503**	**106**	**1502**
Sedotussln Efeu	Sarmaşık yaprağı (E)	B	68	1505	106	590
Transpulmin Balsam E (0)	**Sineol** **Mentol** **Kafur**	**B**	**69**	**1559**	**102**	**933**
Soledum Balsam Lösung	Sineol	B	70	1566	100	635
Santax S (C)	***Saccharomyces boulardii* (P)**	**E**	**71**	**1587**	**99**	**806**
Rheuma-Hek (C)	Isırgan otu yaprağı (E)	G	72	1616	97	1995
Euvegal Balance (G)	**Kediotu kökü (E)**	**A**	**73**	**1642**	**95**	**1379**
Teufelskralle ratiopharm (T)	Şeytan pençesi (E)	G	74	**1670**	**93**	**1956**
Sweatosan N (CT)	**Adaçayı (E)**	**G**	**75**	**1686**	**92**	**1847**
Legalon (C)	Meryemana dikeni meyvesi (E)	E	76	**1718**	**89**	**4535**
Ginkgo Stada (T)	***Ginkgo biloba* yaprağı (E)**	**A**	**77**	**1741**	**87**	**2071**
Carminativum-Hetterich N (L)	Papatya çiçeği (E) Tıbbi nane yaprağı (E) Frenk kimyonu (E) Rezene (E) Turunç kabuğu (E)	E	78	1753	87	572
Texx (T)	**Kantaron (E)**	**A**	**79**	**1775**	**86**	**1343**
Miroton (CT, L)	Çöpleme (CT,L) Müge çiçeği (E) Ada soğanı (E)	C	80	1793	84	2160
Aescusan 20 (FT)	**At kestanesi tohumu (E)**	**C**	**81**	**1798**	**84**	**2523**
Cernilton N (C)	Çim poleni (P)	D	82	1823	82	2586
Orthangin N (C,T,FT)	**Alıç yaprağı ve çiçeği (E)**	**C**	**83**	**1827**	**82**	**1112**
Faros (CT)	Alıç yaprağı ve çiçeği (E)	C	84	1848	80	1640
Lektinol (L)	**Avrupa ökse otu (E)**	**F**	**85**	**1871**	**78**	**10400**
Hepar SL (C)	**Enginar yaprağı (E)**	**E**	**86**	**1919**	**75**	**2282**

Marka adı (Doz şekli)	Bitkiler veya aktif bileşikler (preparatlar)	INO	A sırası	B sırası	TRx	Yıllık T€
Sedonium (CT)	**Kedi otu kökü** (E)	**A**	**87**	**1972**	72	**1481**
Hyperesa (C)	Kedi otu kökü (E) Kantaron (E)	A	88	1976	72	1588
Remotiv (FT)	**Kantaron (E)**	**A**	**89**	**1994**	**70**	**1601**
Esbericum (C)	Kantaron (E)	A	90	1997	70	1448
Kytta-Cor (T, L)	**Alıç meyvesi (E)** **Alıç yaprağı ve çiçeği (E)**	**C**	**91**	**2002**	**70**	**1077**
Johanniskraut ratiopharm (FT)	Kantaron (E)	A	92	2042	67	1102
Cystium wern	**Rezene yağı, kafur**	**D**	**93**	**2093**	**64**	**603**
Enteroplant (C)	Tıbbi nane yağı, Frenk kimyonu yağı	E	94	2112	64	1004
Urolmono (C)	**Altın başak (E)**	**D**	**95**	**2179**	**61**	**2072**
Helarium (CT)	Kantaron (E)	A	96	2184	61	1157
Kamillan plus	**Papatya çiçeği ((E)**	**F**	**97**	**2200**	**60**	**401**
Agnolyt (C)	Hayıt (E)	H	98	2206	60	1267
Isla-Moos Pastillen	**İzlanda yosunu (E)**	**B**	**99**	**2208**	**60**	**234**
Cholagogum F (CT)	Zerdeçal (E) Kırlangıç otu (E)	E	100	2267	57	1884

Konu Dizini

A

acı-tatlı 344
acı ağaç 229
Acı nane 36, 246
Acı nane ruhu 12
Acı nane yağı 198, 201, 239, 247
- akut kolik ağrısı için 248
- preparatlar ve tansiyon *baş ağrısı* 356
- riskler ve *yan etkiler 250*
- irritabl bağırsak sendromu tedavisi 249
acı tentür 242 bitterler 226
Acı çay 242
adaptojenler 369
adasoğanı *139*
adasoğanı tozu 139
adaçayı 36
Adonis vernalis 138
Aesculus hippocastanum 177
Afrika eriği 307
Afrika eriği kabuğu 307
afyon 1, 263
agar 272
agnus castus (hayıt) ekstresi 322
agnusit 318
ahududu *kökü 36*
*ah*ududu *yaprağı 36*
*ak*ne *346*
*ak*tif madde 3
akut diare *257 akut egzama* 362
akut solunum yolu enfeksiyonu 191
akıntılı hastalıklar, solunum yolunda 196
akşamsefası 341
- yağı, dermatolojik *kullanımı 342*
albümin tannat 258, 261
alerjik cilt reaksiyonları 93
aliin 151
- alisine dönüşüm 152
- ratlar üzerine farmakokinetik çalışmaları 153
alisin 151
- akut toksisite 157
- sarımsak örneklerinden salım 152
alkaloid 5
Allium cepa 172
Allium sativum 149
Alman papatyası 251
Aloe 278
aloe jeli 278, 344
Aloysia triphylla n8
altınmühür 392
Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği 26
Alıç 126-138
- klinik çalışmalar 133
- bileşenler 127
- bitki tanımı 127
- dozaj 127
- ilaç materyali, tanım 127
- alıç temelli ilaçlar 127
- endikasyonlar 136, 137
- klinik çalışmalar listesi 133
- öne çıkan plasebo etkileri 132
- farmakolojik bulgular 125-131
- riskler, yüksükotuna kıyasla 137
- güvenlik 132
- kullanım 136, 137
alıç ekstresinin inotropik etkisi 131
Alıç yaprağı ve çiçeği 35
- ekstre 1S
amanita zehirlenmesi 287
Amerikan adamotu 346
Ammi visnaga 4
- meyveler *140*
analeptikler 143
analitik kalite kontrol 9 anetol 205
Ananas bitkisi 241
anason 239
anason yağı *201, 202, 205 an*ason tohumu 35
Anksiyete bozukluğu 92
anksiyete durumu 23
anoreksia 225
anti-demans ilaç*ları 50*
- *test ve etk*inlik kriterleri 52
anti-demans ilaçları rehberi 53
Anti-diare çayı 265
antiateroklerotik etki 160
antibiyot*iğin kötüye kullanımı* 190
antidepresan 25
- klinik test yöntemleri 70
antidepresan ilaçlar *24*
*antioksidan*lar, botanik 379-381
antranoid bileşikler
- aksiyon/etkiler 274
- kontrendikasyonlar 275
Antranoid içeren bitkiler 274
- yan etkiler 275
- ve melanosis coli 275
- dozaj 274
- uzun süre kullanım 275
aole'de 278
- iğde kabuğunda 277
- uşkun kökünde 276
- sinameki yaprağı ve kabuğu 278
- farmakokinetikleri 274
- riskleri 275, 278
arbutin 293
Arctostaphylos uva-ursi 293
ardıç meyvesi 36
Arnica montana 350
arnika alerjisi 350
arnika temelli merhemler 349
arnika çiçeği 349
- topikal uygulama 185
- harici kullanım preparatları 349
aromaterapi 111, 113, 200
- doğum sonrası kadınlarda 114
Artemisia absinthium 228

artemisinin 4 enginar yaprağı ekstrei
- hiperlipidemide 234
asetilkolinesteraz inhibitörleri 57
askin 179
aslankulağı 141
aslanpençesi 36
asma yaprağı ekstresi 186
Aspalathus linearis 27
astragalus 376
ateroskleroz tedavileri 166
atkestanesi ağacı 178
Atkestanesi ekstresi 15,179, 185
- klinik çalışmalar listesi 151
atopik egzama 342, 344
Avena sativa 174
Avrupa fitoterapisi 28
Avrupa kavak kabuğu 35
Avrupa kavak yaprağı 35
aynısefa çiçeği 35, 344
ayıüzümü yaprağı 35
ağrı, tedavi 355-362

B

baldrinaller 101
barbaloin 278
Baş ağrısı 23
benign prostatik hiperplazi 295-309
- bitkisel ilaçlar, terapötik önem 308
Beyaz ballıbaba çiçeği 37
Beyaz çiçekli ballı*baba 37*
biberiye 36
biberiye aromaları 112
biberiye yaprağı 143
Bileşik frenk kimyonu tentürü 244
bilobalit 47
Bitki/ekstre oranı 6
bitki bileşenleri 4
Bitki ekstresi (Bkz. ekstreler)
Bitkisel antidepresan 22
Bitkisel ekspektoranlar 203
Bitkisel ilaçlar (Bk*z. bitkisel f*armakotikler) 5
- uygulama 19
- klinik ilişki 22
- kontrollü çalışmalarla belirlenenler 16
- tarihsel *perspektif 1*
- *dia*re tedavisinde *257*
- *en çok reçete* edilenler listesi 399-405
- çok bitkili formülasyon tercihi 17
- üretimi 7 fitofarmakotikler
- kalite ayarlaması 9
- yararlar ve maliyetler 23-26
- fayda ve maliyetler 23-26
- tanımlı 5
- kontrollü çalışmalarda etkinlik 18
- endikasyon grupları 19
- kullanım endikasyonları 19
- likit doz formları 10
- prospektüs 15
- farmakolojik karakteristikler 18
- üretim, teknik süreçler 7
- kamuoyu yoklaması 19-20
Bitkisel ilaçlar, en çok reçete edilenlerin listesi 399-405
Bitkisel ilaçlar, jinekolojik endikasyonlar 315
Bitkisel material kalitesi 7
Bitkisel preparatlar, flatülens tedavisinde 237
bitkisel sedatifler 43
Bitkisel tedavi 3
- dahili kullanım 334-36S
- psikotropik *aksiyon 44 bitkiler*
- biliyer tedaviler 233
- dışkı arttıran laksatif 267
- dijitaloid içerenler 13S
- şifalı çaylarda kullanılanlar 35
- anti-aterosklerotik özellikler 172
Bitkisel tedavi uygulamaları 19
Bitki suları 12
Bitki östrojenleri 325
boldo *yağrağı 233*, 237
boswellin 355
Botanik an*tioksidanlar 379-381*
Boya kökü, mutajenik ve karsinojenik özellikler 292
boğaz pastilleri 201
BPH semptom*ları 23*
*bromelay*in 241,348
Bronkomukotropik ajanlar 203
Burun damlaları 199
Buğday kepeği 271
- kimyasal kompozisyon 272
börülce kabuğu 36
Böğürtlen yaprağı 35

C

cadı fındığı 340
Cadı fındığı kabuğu 37
cadı fındığı yaprağı 37
Camellia sinensis 31, 259
Canlı kuru maya 261
cape aloe 278
Carum carvi 238
Centaurium erythraea 231
Centella asiatica 378
Cinnamomum camphora 199
civanperçemi 37, 328
Convallaria majalis 139
Crotolaria türleri 39
Cyamopsis tetragonolobus 174
Cynara scolymus 233
Cytisus scoparius 142
cüce palmiye 301
cüce palmiye meyvesi 18, 296

Ç

Çam kabuğu 379
çarkıfelek 36
- kullanım talepleri 117
- bileşenler 117
Çay ağacı yağı 347
çay benzeri ürünler 27
Çay karışımları 28
- tarifler 32
- stand*art 33*
çaylar
- yan *etkileri ve r*iskler *39*
- *soğuk algın*lığı için 192, 194-196
- infantlar ve çocuklar için 38
- sinir çayı tarifleri 118
- sedatif 117
- ürolojik 310
Çay yaprağı 142

çayırmelikesi çiçeği 36, 193
çayırotu 36
çim poleni 305
Çin pelinotu 4 chinotte 230 kolagoglar 232
Çin çayı 27
Çoban çantası 37, 328
çok bitkili formülasyonlar 17
*çuha kök*ü *36, 210*
*çuha çiçe*ği 36
çözünür çaylar 30

D

dandelion root and leaf
dejeneratif eklem rahatsızlıkları 350-355
dekoksiyon 8, 34, 35, 233
demans 49
Depresif duygudurum bozuklukları 43, 77
depresyon 23
- hafif 43
- farmakoterapi 74
dermatit, bulaşıcı olmayan 362
dermatolojik endikasyonlar 333
- kullanımı önerilen bitkisel preparatların listesi 336
Diaforetik çaylar 195
Digitalis purpurea 2
dihidrokawain 88
dihidrometistisin 88
dijitaloidler 138
Diken yağı 110
Dioscorea 328
dismen*ore 23*
*Dis*peptik şikayetler 232
Diyabetik polinöropati 359
Diyet izoflavanoller, güvenlik 327
Diyet katkılar 15
Diyet lif 267
dişotu meyvesi 295
Duş tuzları 199
Duş yağları *199*

E

eat's claw 376
Ebegü*meci yapra*ğı 36, 209
ebegümeci çiçeği 36, 209
Echinacea Capsettes 15
Echinacea pallida kökü 383
Echinacea prep*aratları*
- *şüpheli* aksiyon *387*
- farmakolojik çalışmalar 383
- ter*apötik* etkinlik, çalışmalar 385
Echinacea purpurea 384
e*fedra 217*
- *Sid*a cordifolia, ikame olarak 219
EGb (Bkz. Ginkgo biloba ekstresi)
EGb 761 (Bkz. Ginkgo)
ekinezya 345
*E Komisyonu mon*ografları 16
ekstreler
- tanımlı 6
- toz 6, 13
Eleutherococcus kökü 373
eleuthero kökü 374
elma 273
emmenagoglar 317
enflamatuar cilt hastalıkları 334
enginar yaprakları 232
Enginarın lipit düşürücü etkileri 236
Enterik kaplam*alı kapsül*ler 14
Erkenci altınbaşak 35
Esansiyel yağlar 143, 198
- göğüs masaj materyali 199
- öksürük ilacı 202
- ekspektoran 203
- etkinlik 204
- enhalasyonla uygulama 200
Eucalyptus türleri 202

F

farmakolojik modellerde test edilmiş lupulon 116
Filipendula ulmaria 193
fitoöstrojenler 325-327
Foeniculum vulgare var. vulgare 202
Fonksiyonel dispepsi 230, 231
Fototoksik reaksiyonlar 69
Franzbranntwein (ovmada kullanılan bir ürün) *363*
frenk kimyonu 35, 238
Frenk kimyonu yağı 239
fundalık 211
furunküloz 346

G

gallotaninler 258
gargaralar 201
- yaygın bileşenler 201
Gastrik semptomlar 23
gastrit 251
gastrointestinal çay 245
geleneksel bitkisel ilaçlar 17
geleneksel bitkisel tıp 2
Gelincik çiçeği 118
Gelomirtol 207
gentiopikrosit 229
Ginkgo
- yan etkiler 58
- botani 44-45
- klinik çalışmalar 49-55
- kontrendikasyonlar 56
- demans hastalarında kontrollü çalışmalar 57
- ekstre 46
- periferal arteryel oklüzif hastalık için 171
- yan etkilerin sıklığı 56
- yaprakların toplanması 45
- bitki/ekstre oranı, önemi 46
- endikasyonlar 55
- farmakokinetikler 47
- farmakoloji 47-49
- riskler 55
- yan etkiler 56
- terapötik önem 57-58
- toksikolojik veriler 49
- tedavi maliyetleri 58
Ginkgo biloba 45
- ekstre 26
ginkgolidler 47, 48
- A, B, C, farmakokinetikler 47
ginkgolik asitler 46
ginkgo yaprağı ekstresi 18

ginseng kökü
- klinik çalışmalar 372
- tanım 370, 371
- farmakolojik deneyler 371
- kullanım 373 ginsenositler 371
gliserit 11
glisirizin 252 altınbaşak 35
Glycyrrhiza glabra 253
gotu kola 378
granüller 13
grayanotoksinler 144
guarana 142
guar zamkı 174
Gypsophila türleri 211
Göğüs çayı 196
güvem meyvesi 37
güvem çiçeği 37

H

hamamelis ekstreleri 341
*Hamam*elis virginiana 340
hamamelitanin 340
Haricen kullanılan preparatlar 333
Harpagophytum procumbe*ns (şe*ytan pençesi) 351
harpagosit 351
hatmi kökü 12, 36, 209
hatmi yaprağı 36
Hedera helix 212
hemoroit için oturma banyosu 363
herpes lezyonu 362
Herpes simpex 346
- nüks 362
herpes simpleks hastalarında melisa yaprağı ekstresi 346
hibiscus çiçeği 35
Hint gingsengi 375
Hint yılanotu 144
hiperforin 64
- biyoyararlanım 66
hiperikum ekstre(ler)si
- yan etkiler 50
- antidepresan etkiler 67
- kimyasal bileşenler 64
- klinik çalışmalar 71-74
- kontrendikasyonlar 77
- depresyonlu hastalarda tedavi 70
- dozlama 70,n,7S
- endikasyonlar 77
- etkileşimler 79
- klinik çalışmalar listesi 71
- *far*makokinetikler 64-66
- farmakoloji 66-6S
- ışık has*sas*iyeti 69, 7S
- riskler 7S
- toksikoloji 69
- PMS tedavisi 329
hiperikum merhemi 345
hiperi*kum yağı 64*, 345
hiperisin 64
- sistemik biyoyararlanım 65
hiperisizm 69
hipertansiyon, fitoterapi 144
hipotansiyon, fitoterapi 141
Hpokrat 1
humoral patoloji 1
Humulus lupulus 116
huş yaprağı 35 acı meyveler 226
- göreli acılık 227
Hydrocotyle asiatica 375
H*ypericum perforatum* 62
Hypoxis rooperi 306
Hypoxis rooperi kaynaklı fitosteroller 306
hızlı çaylar 31

I

Iberis amara 241

İ

İdrar kesesi ve böbrek çayları 310
idrar yolu 291-316
İdrar yolu hastalıkları 309
Ihlamur çiçeği 36, 118, 193
İlaç katkısı n
İlaçlar, bitki kaynaklı 5
İlaç onayı 16
Illicium verum 205 ölmezotu çiçeği 36
İmmün uyarıcılar 3S1-393
- bitkisel ilaçlar 3S2
- ilgili a*çıklamalar* 393, 394
İnci çiçeği 139
influenza sendro*mu 23*
infüzyon 34
*in*somniya 23
iridoid glikositler 31S
irritabl bağırsak sendromu 23, 230, 245
İsveç bitkileri 17
Isırgan otu kökü 303
Isırgan otu yaprağı 36
Isırgan otu yaprağı ve ucu 354
İyi Tarım Uygulamaları 8
İzlanda yosunu 36, 209
izoflavanlar
- soya 326
- diyet, güvenlik 327
İğde kabuğu 35, 277
iğde meyvesi 35
Işığa duyarlılık 64, 69

J

jinekolojik endikasyonlar
- bitkisel tedaviler 317-332
jojoba 12
jojoba mumu 363

K

kabak tohumu 304
kabızlık 266
kafein 142
kafein içeren içecekler 142
kahve 142
kakao *kabuğu 35*
*k*akao tanesi 142
kalumbo kökü 264
kamfor 199
kamfor ağacı 143
kantaron 230
kantaron 35

kantaron kökü 11, 229
kapsüller 14
karabiber 1
Karaciğer hastalıkları 282
Karaciğer rahatsızlıkları (Bkz. karaciğer hastalıkları)
karahindiba 237
karakafes otu 348
karanfil kökü 35
karaya gum 268, 273
Karayılan otu 323
- extracts 323
karayılan otu 323
- hazırlama, riskler 325
Kara ısırgan 118
kardiyak ağrı 23
karminatifler 237
karminatif ovma 244
karminatif çay 244
Karışım çaylar 30
Kaskara kabuğu 35, 277
Kastor yağı 279
kasık otu 35
katı doz formları 13
kava
- Alman sağlık otoritelerinin görüşü 91
- endikasyonlar 94
- potansiyel hepatotoksisite 94
- terapötik önem 94
kava ekstresi 88
kava ekstresi preparatları
- klinik çift kör çalışmalar 90
- klinik çalışmalar 91-92
- yan etkiler 93
- terapötik önem 94
kava içeceği 87
- *toksik reaksiyonlar 89*
kava köksapı 18
kavalaktonlar 88
kavapironlar 86
- biyoyararlanım 88
Kavasya *229*
kava çalısı 86
kawain 88
kayısı 273
kaz otu 37, 327
kaşıntı 359
Kediotu 37
- klinik bulgular 101-106
- dozajlar 107
- endikasyonlar 107
- etkileşimler 107
- kilit bileşikler 99
- farmakodinamik çalışmalar 99, 101, 103
- riskler 107, 108
- terapötik önem 108
- toksikoloji 99
Kediotu kökü 98
kekik 37
kekik bitkisi 12
kekik yağı 201, 202
Keklik otu 138
kellin 4
keten 36, 269
- hidrojen siyanit kaynaklı risk 269, 270
Keçiboynuzu 264
*Kitle arttırıcı ajan*lar 267
Kişniş tohumu 35
kognitif eksiklikler 49
kognitif y*etersizlik 44*
*ko*kain *4*
koka çalısı 4
kola cevizi 142
Koline*steraz inhibitör*leri 26
kondurango kabuğu 230
kordiseps 377
koroner yetmezlik
- hafif formlar 125
- tedavide bitkisel ilaçlar 125-141
koruyucu merhem 363
krizantem,
- aktif bileşen, ilgili sorular 360
- migrenin önlenmesinde 359
kromolin 4
Kronik kabızlık, tedavi 266
Kronik laksatif 275
Kronik venöz yetmezlik 177, 184
kuinin 4
kurkuminoidler 236
Kuru bira mayası 392
kuşburnu 36
Küçük kantaron 36
kınakına kabuğu 11, 35
kırlangıç otu 233
kırmızı maya pirinci 174
kırmızı çalı çayı 27
kızıl yonca 326

L

laksatif çaylar 280
laktüloz 273
Lavandula angustifolia 109
lavanta atmosferi 110
lavanta bitkisi 109
lavanta terapisi 113
lavanta yaprağı 143
lavanta yağı
- masaj 114
- anksiyete bozukluğu hastaları 115
- kullanım güvenliği 114
Lavanta yağı buharı no
- biyoyararlanım 111
- enhalasyon, farmakolojik etkiler 111-113
- olfaktör etkiler 111
Lavanta çiçekleri 36
lavanta çiçeği 109
- kullanım talebi (endikasyonlar) 114
Lektin için optimize ökseotu ekstresi 388
Leonurus cardiaca 141
Linum usitatissimum 270
lokal ağrı kesici olarak kırmızıbiber 357-359
lovastatin 174

M

Maho*nya kökü ve kabuğu 346*
*ma*nitol 273
mantar zehirlenmesi 287
marker bileşenler 9
marker bileşikler 9
mastodini 321
mate 36,142
Matricaria recutita 337

mayalar 262v
Mayasıl ekstresi 9, 63, 65
- etkileşim 78-80
- yan etkileri 69, 78, 80
mayasıl otu (Bkz. hiperikum ekstresi) 18, 21, 37, 329
- günlük uygulama maliyetleri 25
mayasıl otu 264
mayasıl otu yağı 12
Mayasır otu 327
melek otu kökü 35
melisa 36
melisa yaprağı 117
melisa yağı 117
Melissa officin*a/is 117*
*meme gerg*inliği 321
menekşe köksapı 37
menopozlu kadınlarda yılankökü ekstresi 324
Menopoz şikayetleri 324
Mentha piperita 202
Mentha x piperita 247
mento*l 199,247*
*Merkezi s*inir sistemi hastalıkları 49
meryemana dikeni meyvesi 36, 283
- %70-80 silimarin içeren ekstre 18
methistisin *88*
*mev*inolin 174
mevsimsel alerjik rinit 217
Meyan 36
Meyan kökü 252
Meşe kabuğu 36, 260
Mide çayları 242, 243
migren profilaktik 360
mirtol 207
Monascus purpureus 174
Myroxylon balsamum 202
Mürver çiçeği 35, 192
müsilajlar 269
Mızrak yapraklı sinir otu 12

N

Nazal merhemler 199
Nerium oleander 140
Nootropik ilaçlar 50
Nootropik tedavi, yeni kılavuzlar 53

O

Okaliptüs globülleri 199
okaliptüs yaprağı 35
okaliptüs *yağı 199, 201, 205*
ormangülü yaprağı 144
ortosifon çiçeği 36
ortostatik şikayetler 143
ovma alkolü 363
ozmotik ajanlar 273

Ö

Ökseotundaki lektinler 388
Ökseotu preparatları
- antroposofik geçmiş 391
- klinik çalışmalar 390
- ticari ürünler 389
- yetişme alanı 388
- kullanım kısıtları 391
- kullanım 391
Öksürük drajeleri 201
Öksürük kesiciler 203
öksürük kesici çay 196
öksürükotu yaprağı 39
Öksürük ve bronş çayı 197

P

P-si*tosterol* 306
papain 241
Papatya 35
papatya preparatları
- bileşenler 337
- harici kullanım için
- etkinlik 338, 339
- riskler 339
- - kullanımlar 339 papatya. Roman 35 hayıt 318
Papatya çiçeği *18, 336*
parmak izi kromatogramı 10
partenolit, *etkinliği, soru*lar *360*
*Passiflora inca*rnata 117
pastiller 15
pastiller 15, 201
pektinler 261
pektoral çaylar 34, 197 pediatrik çaylar 38
Pelargonium sidoides 213
pelargonyum kökü ekstresi 213
pelinotu 37, 227
periferal arteryel okluzif hastalık 171
perkolasyon 8
Petasites hybridus 208, 361
Peygamberdikeni 35, 230
peygamberçiçeği 35
Pimpinella anisum 202, 205
Piper methysticum 87
pirrolizidin alkaloid 39
plase*bo etkisi 21, 23, 1*08
platelet birikimi üzerine etkiler 155
- sarımsak tozunun işlenmesi 150
- riskler 164
- yan etkiler 163, 166
- terapötik kullanımlar 164
- toksikoloji 157
- istenme*yen yan etkiler 163,* 166
- kullanım 164
- vasküler direnç *üstüne etkiler* 155
PMS (Bkz. premenstrüal sendrom)
podofilin 346
portakal filizi 36
portakal çiçeği 36
postherpetik nöralji 359
poşet çaylar 30
premenstrüal mastodini 321
premenstrüal sendrom 317, 321
prolaktin salımı 320
prosiyanidin zengini preparatlar 381
prospektüs 11, 15, 21
psikodinamik bileşen 21
- antidepresan tedavisi 21
psikodinamik etkiler 23
psilyum kabuğu 268
Psilyum tohumu 36, 272
psödo-hiperisin 64

R

rahatlatıcı etkiler 114
rapontik ravent kökü 328 ratanya 363
rasyonel bitkisel ilaçlar 17
rav*ent 36*
Ravent kökü 276
Reyhan 35
rezene 239
- yağ 201, 202
rezene tohumu 35
Rhodiola rosea 379
Ricinus communis 279
romatizmal rahatsızlıklar 350-355
romatizmal şikayetler 23, 359

S

sabun ka*buğu 210*
Saccharomyces boulardii 262, 263
Safra tedavileri 232
Safra çayları, önerilen formülasyon 243, 244
salisin 3
Salix alba 198
Sambucus nigra 192
Saponin içeren bitkiler 209
- ekspektoran olarak 210
saponinler 209
sarmaşık yaprağı 210
Sarmaşık yaprağı ekstresi 2u
sarımsak
- yaşlandırılmış sarımsak 151
- *aliin, değişik m*iktarlarda 152
- anti-aterosklerotik etki 160, 166
- anti-hipertansif etkiler 155
- anti-oksidatif etki 156
- antiviral aktivite *156*
- aterosklerozun önlenmesi 166
- kan lipitlerinin düşürülmesi 159
- kan basıncının düşürülmesi 159
- botanik tanımlama 149
- kardiyoprotektif etki 156
- kolesterol biyosentezi, inhibitör etkiler 154
- klinik çalışmalar 157-163
- kontrendikasyonlar 164
- bileşenler 151
- dozajlar 164
- artan kan lipitlerinin düşürülmesi 159
- fibrinoliz üzerindeki etkiler 155
- sarımsak tanesi, değişken miktarda aliin içeriği 152
- sarımsak tozu tabletleri, aterosklerozun önlenmesi için 166
- geçmişi 148
- lipit metabolizması üzerine etkiler 153
- koku 163
- farmakoloji 153-163

Sarımsak *fermantasyon ürü*nleri 151
Sarımsak tanesi *(Bkz. sarımsak)*
*Sar*ımsak tozu (Bkz. sarımsak)
- tedavi sonrası*nda kan basıncının* düşmesi 145

Sarımsak tozu tabletleri, klinik çalışmalar 157
Sarımsak yağı 150
- maserasyo*n 12*

sarı psilyum 35
senega yılan kökü 36, 210
senosid A ve B 278
Serebral *yetersizlik* 49
Serenoa repens 297
sert jelatin kapsüller 14
Seskiterpen laktonlar 228
Sibirya ginsengi 373
Sida cordifolia 219
silibinin 283, 285
- anti-fibrotik etki 285
- mantar zehirlenmesinde kullanımı 287

silimarin 283
Silybum marianum 284
Simmondsia chinensis 12
sinameki kabuğu 37
- ve yaprakları 277

sinameki yaprağı 18, 37
sinarin 232
Sindirim enzimleri 241
sindirim sistemi 225-253
sineol 205
sinirotu 36, 209
sinirsel çalkantı 77, 97 sinirlilik 108
Sinupret 215
sinüzit 215
sistein sülfoksitler 151
Siyah frenküzümü yaprağı 35
siyah çay 27, 258
Siyanogenik glikositler 269
- keten tohumunda 271
- toksokinetikler 269, 271

snikin 230
solunum enfeksiyonları 189
solunum sistemi 189-223
sorbitol 273
soya fosfolipitleri 173
soya fosfolipitleri 287
soya preparatları 326
- östrojen benzeri aktivitesi olanlar 326

soğan 172
soğuk alg*ınlığı çayı 195*
soğuk balsam 199
soğuk maserasyon 3
Soğutucu merhem*ler 363*
*standardiz*asyon 7
- bitkisel ekstre standardizasyonu 8

Subject Index 415
Su yoncası yaprağı 229
Söğüt kabuğu 3, 37, 198
- preparatlar 353

Süpürge 35
Süpü*rge çalısı 142*
*Sıvı dozaj formla*rı 10
sıvı ekstreler 6
sığırkuyruğu çiçeği 36, 209

Ş

Şahtere 35, 233, 237
Şerbetçiotu 36,325
şerbetçiotu bileşeni olar*ak metilbutenol 115*
Şerbetçiotu bitkisi 115
Şerbetçiotu ekstresi, şüpheli etki 116
şerbetçiotu reçinesi 115
Şerbetçiotu strob*illeri us, 115*, 229
Şey*tan pençesi 35, 351*
şeytan pençesi preparatları
- klinik çalışmalar 352, 353
- kullanım 353

Şifalı ruhlar/özler 12
şifalı yağlar 12
Şifalı çay (lar) (Bkz. çaylar) 27, 192
- soğuk algınlığı için 192, 194-196
- kullanılan bitkiler 35
- kullanım endikasyonları 29
- tanin içeriği 39
- *farklı formlar 30*
Şifalı çaylarda kullanım endikasyonları 29
Şifalı şuruplar 12
şurup 12 tabletler 13
- kaplamalı 13
- kontrollü salımlı 14

T

taksol 4
Tanik asit 260
Tanin içeren bitkiler 258
taninler 340
tansiyon baş ağrısı 356
tarçın 35
tarçın kabuğu 11
Taxus brevifolia 4
taş anasonu *kökü 35*
*tentü*rler 11
teofilin 259
teryaka 17
tescilli bitkisel ürünler 17
tescilli ürünler 15
Thymus vulgaris 202
Tilia cordata 193
Tilia platyphyllos 193, *194*
tinitus 56
tolu balsamı 201
topikal ilaçlar, araçlar ve kullanılan yardımcı maddeler 334
tormentil köksapı 37, *260*
*tritikum köksa*pı 37
Turunç kabuğu *11, 35, 230*
Turunç çiçeği 118
tüjon 228
- zehirlenme 229
tıbbi maya 346, 391 melanosis coli 275

U

Ulama otu 36
Uncaria 376
Urginea maritima 139
uva ursi yaprağı 293
uyku bozuklukları 97
uyuma zorluğu 108
uzara kökü 264
Uçucu yağ 6

Ü

ürolityaz tedavileri 309
ürolojik çay 310
Üvez ağacı meyvesi 273
üzüm çekirdeği 379 valepotriatlar 101
- Meksika kediotundaki 99
- kediotundaki 99, 119
- güvenliği, sorular 119

V

Valerenik asitler 99
Valeriana officinalis 98
varisli damarlar 23
veba kökü 361
veba kökü ekstresi
- migren teda*visinde* 361
veba kökü yaprağı 208
veba kökü yaprağı ekstresi 216
veba otu köksapı 294
venöz uygulamalar 184
- topikal 185
vermouth şarapları 229
Viscum album 144, 389
Vitex agnus-castus 319

Y

Yabani kekik 37
yabani yerelması 328
yaban kerevizi kökü 36
Yaban mersini 35, 260
yalancı melisa yaprağı 118
Yapışkanotu n8
Yasal telif koruması 18
yaygın ağrı 23
yeşil çay *258*
*yeşil çay yap*rağı 379
Yulaf kepeği 174
yumuşak jelatin kapsüller 14
yuvarlak hap 201
yüksükotu yaprakları 2
yılan kökü 4

Z

zakkum yaprağı 140
zamklı bitkiler 208
zencefil 35
- bulantı ve kusma için 240
zerdeçal 37
zerdeçal ekstresi 236
zerdeçal köksapı 233
zeytin ağacı, kuru yaprak 144

Q

quality adjustment 9

W

Withania somnifera 375