

Yaygın Olarak Kullanılan Sedatif Etkili Tıbbi Bitkiler ve İlaç Etkileşimleri

Sumru SÖZER KARADAĞLI*

Commonly used sedative effective medicinal herbs and drug interactions

SUMMARY

The use of medicinal herbs is widespread in our country as well as in the world and they continue to increase. Medicinal plants are frequently used especially in pediatric and geriatric populations and during special periods such as pregnancy. Because of the many active ingredients they contain, these plants may cause undesirable effects and interactions that endanger health, when taken together with medicines. Plants contain many active pharmacological ingredients. One of the most consumed medicinal herb groups in today's stressful life conditions is sedative effective herbs. A prominent plant among them is *Hypericum perforatum*. *Hypericum* is used in mood disorders and depression, especially in menopause, however, it is one of the most reported plants for drug interaction. *Piper methysticum* is a good hypnotic drug, quick onset of the effect, adequate duration of action, and minimal morning after-effects are important. However, severe hepatotoxicity have been reported. *Valeriana* has mild side effects. The effect starts slowly, unsuitable for short-term use. It increases deep sleep after a long period. This situation may be suitable for the elderly, but it can cause problems with multiple drug use in the elderly. In this review, drug interactions in *Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Lavandula angustifolia* and *Humulus lupulus* plants which are used frequently with sedative effects are discussed.

Key Words: Medicinal herbs, drug interaction, anxiety, sedative, hypnotic, adverse effects.

Yaygın Olarak Kullanılan Sedatif Etkili Tıbbi Bitkiler ve İlaç Etkileşimleri

ÖZ

Tıbbi bitkilerin kullanımı dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygındır ve giderek artmaya devam etmektedir. Tıbbi bitkiler özellikle pediatrik ve geriatrik popülasyonda, hamilelik gibi özel dönemlerde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu bitkiler içerdikleri pek çok aktif bileşen nedeniyle ilaçlarla birlikte alındığında amaçlananın dışında istenmeyen etkilere, sağlığı tehlikeye düşürecek etkileşimlere neden olabilmektedirler. Günümüzün stresli hayat şartlarında en fazla tüketilen tıbbi bitki gruplarından biri de sedatif etkili bitkilerdir. Bunlar arasında öne çıkan bir bitki olan *Hypericum perforatum* duygu durum bozuklukları ve özellikle menapozda görülen depresif bozukluklarda kullanılmakla birlikte ilaç etkileşimi ile ilgili en fazla rapor edilen bitkilerden biridir. *Piper methysticum* iyi bir hipnotik ilaçtır, hızlı bir etki başlangıcı, yeterli süre etki ve sabah sersemliğini en az oluşturma özelliği ile tercih edilmektedir. Ancak ciddi hepatotoksisite raporları bildirilmiştir. *Valeriana officinalis*'in advers etkileri hafiftir. Etkisi yavaş başlar, kısa süreli kullanım için uygun değildir, uzun vadede derin uykuyu artırmaktadır. Bu özelliği yaşlılar için uygun olabilir, ancak yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı sorunlarına neden olabilmektedir. Bu derlemede sedatif etkileri ile halk arasında sıklıkla kullanılan *Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Lavandula angustifolia* ve *Humulus lupulus* bitkilerinde karşılaşılan ilaç etkileşimleri üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Tıbbi bitkiler, ilaç etkileşimi, anksiyete, sedatif, hipnotik, advers etki.

Received: 20.08.2019

Revised: 07.10.2019

Accepted: 08.10.2019

* ORCID: 0000-0001-8752-7355, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 35040, Bornova, İzmir, Türkiye

* Corresponding Author: Sumru Sözer Karadağlı

Tel: +90-232-3113978

E-mail: sozersumru@yahoo.com

GİRİŞ

Günlük yaşamımızdaki stres, uyku düzensizlikleri, anksiyete ve ileri dönemde depresyon gibi sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Stres metabolizmamızı ve hatta hücrel reaksiyonları etkileyerek, ilaç metabolizma yollarında değişikliklere neden olabilmektedir. (Sarris ve ark., 2010). Dünya Sağlık Örgütü, depresyonun gelişmiş ülkelerde 2020'de ikinci önde gelen sağlık sorunu olacağını ve 2030'da hastalık oluşumunda en çok rol oynayan etken olacağını öngörmektedir (Christodoulou, 2012). Psikiyatrik bozuklukların tüm hastalıkların %22.8'ini oluşturduğu bildirilmektedir (Cipriani, 2018). Bu ajanların kullanımının artması Zehir Danışma Merkezlerine başvuran zehirlenme olgularında da artışa neden olmaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi'nde yaptığımız bir tarama çalışmasında 1993-2011 yılları arasında toplam 78252 zehirlenme olgusu taranmış, bu olguların %2.6'sının (2045 hasta) antipsikotik ilaç alımından kaynaklandığı tespit edilmiştir (Çeliksöz ve ark., 2012). Antipsikotik ilaçlar kilo alımı, cinsel isteksizlik, ekstrapiramidal semptomlar ve sedasyon gibi istenmeyen advers etkilere sahiptir. Bu ilaçlar eczanelerden reçetesiz olarak temin edilememektedir. Oysa bitkisel tedaviler ekonomik olmaları ve kolay temin edilebilmeleri ile son zamanlarda sıklıkla tercih edilmektedir.

Geriatrik popülasyonda, psikomotor ajitasyon, kognitif bozukluklar, anhedonia, insomnia veya hipersomnia sıklıkla görülmektedir. Basit gibi görünen ancak stres ve ajitasyona neden olan bu gibi durumlarda, tıbbi bitkilerin kullanımının artması geriatrik popülasyon için özellikle önem taşımaktadır. Çünkü bitkilerin içeriğinde yer alan birçok aktif bileşen, hastalara reçetelendirilen ilaçlarla veya besinlerle etkileşime girebilmekte ve toksik etkilere yol açabilmektedir (Çelik ve ark., 2007). Özellikle terapötik indeks dar olan ilaçlar ve bazı metabolik değişiklikler, bitkisel ürün ile etkileşim olasılığını artırmaktadır. Sedatif etkileriyle halk arasında sıklıkla kullanılan bitkiler incelendiğinde *Hypericum perforatum* başta olmak üzere, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Lavandula angustifolia* ve *Humulus lupulus* bitkileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tıbbi bitkilerin kullanımı beraberinde istenmeyen etkileri, ilaç etkileşimlerini ve operasyon dönemlerinde olası bazı sorunları gündeme getirmektedir. Örneğin *Hypericum perforatum*'un pek çok ilaç etkileşimine, *Piper methysticum* ve *Valeriana officinalis*'in anestezi alan hastalarda sedatif etkinliğin artmasına neden olduğu bilinmektedir (Bajwa ve Panda, 2012).

Tıbbi bitki-ilaç etkileşimleri genel olarak enzim inhibisyonu veya indüksiyonu şeklinde görülen farmakokinetik tip etkileşimler ve farmakodinamik et-

kileşimler olarak değerlendirilmektedir. Etkileşim; emilim, dağılım, metabolizma veya atılım sırasında meydana gelebilir ve etki bölgesinde bir ilacın miktarını ve etki süresini değiştirebilir. Ayrıca doz, uygulama süresi, preparat şekli, birlikte uygulanan diğer ilaçlar ile intrinsik ve ekstrinsik faktörler önemlidir (Rendic, 2002).

2010 yılında İtalya'da yapılan bir analiz çalışmasında tedavi için kullanılan yaklaşık 1000 bitki mevcut bilimsel verileri yönünden taranmıştır. Bu bitkilerden ancak %10'unun klinik çalışmalarının yayınlandığı bildirilmiştir. 1000 bitkinin %20'sine ilişkin fitokimyasal çalışma bulunmuş, ancak ekstraktların içeriklerindeki aktif bileşenler ve aktivitelere ilişkin bilgilerin çok yetersiz olduğu görülmüştür. Ayrıca, çok az sayıda bitkiye ait toksik veya alerjik reaksiyon varlığı yönünde çalışmalar olduğu bildirilmiştir. Bu veriler ışığında dikkat çekecek uyarıların yapılması, hatta kontrolsüz kullanımların yasaklanmasının uygun olacağı vurgulanmıştır (Cravotto ve ark., 2010). Günümüzde de tıbbi bitkilerin güvenlik ve risk araştırmaları yeterli düzeyde değildir. Özellikle çok sayıda ilaçla tedavi olan hastalarda tıbbi bitki-ilaç etkileşimlerini tespit etmek zordur. Dünyada ilaç etkileşimlerine bağlı her yıl çok sayıda ciddi advers etki ve ölüm vakaları gerçekleşmektedir.

Bu derlemede, sedatif etkileriyle kullanılan yukarıda adı geçen bitkilerin neden olduğu advers reaksiyonlar ve ilaç etkileşimleri ele alınmış; bu tıbbi bitkilerin toksikolojik etki profilleri üzerinde durulmuştur.

HYPERICUM PERFORATUM

Hypericaceae (Guttiferae) familyasına ait olan bitki Türkiye'de binbirdelikotu, sarı kantaron, mayasıl otu, kılıç otu, kuzukıran gibi isimlerle anılmaktadır. *Hypericum perforatum* bitkisinin çiçeklenme zamanında toplanmış toprak üstü kısımları kullanılmaktadır (Zeybek ve Haksel, 2011). Psikiyatrik bozukluklar, anksiyete, huzursuzluk ve hazımsızlık, premenstürel disforik bozukluklar, doğum ve menapoz sonrası görülen depresif bozukluklarda kullanılmaktadır. Antiviral (hiperisin) etkileri, antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar (hiperforin) etkileri de vardır. Haricen ise, birinci derece yara ve yanıkların tedavisinde, zona ve hematomların tedavisinde kullanılmaktadır (Aşçı ve ark., 2007; Bongiorno ve Lo Giudice, 2010; Zeybek ve Haksel, 2011; Bacanlı ve ark., 2012).

***Hypericum perforatum* (Hp) bitkisinin advers etkileri**

En sık görülen advers etkiler fotosensitivite, alerjik cilt reaksiyonları, gastrointestinal şikayetler, yorgunluk, sedasyon, baş dönmesidir (Aşçı ve ark., 2007; Bongiorno ve Lo Giudice, 2010; Bacanlı ve ark., 2012). İçerisinde yer alan hiperisin, hiperisizme ne-

den olmaktadır. Hiperisin, ultraviyole A'ya maruz kaldığında aktive olur ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna bağlı Transient Reseptor Potential Ankrin 1'i (TRPA1) aktive eder ve ışığa maruz kalan bölgelerde ağrı veya yanma hissine neden olur (Khalifa, 2015).

Hp ilaç etkileşimleri

Hp'un sitokrom P450 (CYP) enzimlerini (CYP 3A4, 1C9, 2C19) indüklediği, çeşitli etkileşimlere sebep olduğu bilinmektedir (Singh, 2005; Borrelli ve Izzo, 2009; Tovar ve Petzel, 2009; Posadzki ve ark., 2013; Russo ve ark., 2014).

İçeriğindeki hiperforin akut yüksek dozda CYP3A4'ü kompetitif inhibe edebilir. Kronik kullanımda ise CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerini indüklediği görülmektedir (Venkataramanan ve ark., 2006). Hiperforin, güçlü bir Pregnane X Reseptörü (PXR) agonistidir ve antidepresyon ve antiinflamatuvar tedavide kullanılan aktif bir bileşendir. *Hp* ekstrelerinin kronik kullanımı, PXR'yi aktive ederek CYP3A4'ü indükler. Çalışmalar, *Hp*'un bağırsakta ve insan hepatositlerinin primer kültürlerinde CYP3A4 ekspresyonunu indüklediğini göstermektedir (Bilia ve ark., 2002; Aşçı ve ark., 2007; Moon ve ark., 2015). Hiperisin'in enzim indüksiyonu yaptığı, CYP3A4 ve CYP2C19 enzimleri ile potansiyel farmakokinetik etkileşimi olduğu bildirilmektedir (Borrelli ve Izzo, 2009). Ayrıca *Hp*'un P-glikoproteini (P-gp) indüklediği; ilaçların absorpsiyonunu engelleyerek etkilerini azalttığı gösterilmiştir (Aşçı ve ark., 2007; Skalli ve Zaid, 2007; Posadzki ve ark., 2013; Haefeli ve Carls, 2014). *In vitro* çalışmalarda, *Hp* ekstrelerinin CYP2D6 ve CYP1A2 enzimi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Borrelli ve Izzo, 2009).

Hp içeriğinde bulunan hiperforin, flavanoitler ve ksantonlar, sinerjik etki göstererek sinapslardan nörotransmitter salınımını stimüle ederken, presinaptik sinir terminalinden de nörotransmitterin geri emilmesini engellerler. Bu şekilde presinaptik olarak geri emilimi inhibe olan serotoninin miktarının artışı *Hp*'un klasik antidepresanlara benzer mekanizmayla sedatif etki oluşturmaya neden olur. Bitkinin selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanılması serotonin sendromuna yol açar (Bilia ve ark., 2002; Singh, 2005; Bent, 2008; Borrelli ve Izzo, 2009; Bacanlı ve ark., 2012; Izzo, 2016). İzokarboksazid, tranilspromin, fenelzin ve selejilin gibi MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte *Hp* kullanımından kaçınılmalıdır (Bacanlı ve ark., 2012).

Bitki, immunsupresif ajanlar (siklosporin, takrolimus), hipokolesterolemik ilaçlar (statinler), antineoplastik ilaçlar (irinotekan, imatinib), proton pompa inhibitörleri (omeprazol, esomeprazol) ile birlikte kullanıldığında ilacın plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir (Izzo ve ark., 2016). Simvastatin

ile birlikte LDL-kolesterol ve buna bağlı olarak total kolesterol düzeylerinde artışa neden olmuştur. Benzer bir araştırmada atorvastatin ile birlikte total kolesterol düzeylerinde artış görülmüştür (Aşçı ve ark., 2007; Tovar ve Petzel, 2009; Bacanlı ve ark., 2012).

Varfarin, CYP2C9 enziminin substratıdır ve aynı zamanda CYP1A2 ve CYP3A4 ile de metabolize edilir. Bu nedenle *Hp*'un CYP2C9, CYP3A4 ve P-gp indüksiyonuna bağlı olarak serum varfarin konsantrasyonlarını azalttığı ve antikoagülan etkinin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir (Venkataramanan ve ark., 2006; Skalli ve ark., 2007; Borrelli ve Izzo, 2009; Izzo, 2012; Milić ve ark., 2014). Benzer etki fenpropion için de geçerlidir (Chen ve ark., 2012). Digoksin ile birlikte *Hp* kullanılması plazma digoksin konsantrasyonlarında azalmaya yol açar (Mueller ve ark., 2004; Borrelli ve Izzo, 2009) ve kullanılmaya devam edildiğinde bu etki giderek artar (Bilia ve ark., 2002; Borrelli ve Izzo, 2009). Etkinin intestinal ilaç taşıyıcısı olan P-gp mekanizmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çünkü digoksin iyi bilinen bir P-gp substratıdır (Venkataramanan ve ark., 2006; Borrelli ve Izzo, 2009). Aynı durum siklosporin için de geçerlidir (Aşçı ve ark., 2007; Borrelli ve Izzo, 2009). Klinik çalışmalar *Hp* ve oral kontraseptiflerin birlikte alınması sonucu ara kanama görülme sıklığının yüksek olduğunu ve bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir (Hall ve ark., 2003; Murphy ve ark., 2005). Bir kalsiyum kanal antagonisti olan nifedipin, CYP3A4 tarafından dehidronifedipine metabolize edildiği için *Hp* ilacın plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır (Izzo, 2016). Teofilin CYP1A2 enzimi ile metabolize edilmektedir ve yalnızca kadınlarda, *Hp*'un karaciğerde CYP1A2 enzimini indüklemesi sonucu plazma konsantrasyonunun azalmasına yol açtığı düşünülmektedir (Berman-Fugh ve Ernst, 2001; Venkataramanan ve ark., 2006; Aşçı ve ark., 2007).

Herba Hyperici, CYP450 metabolik yollarını indükleyerek indinavirin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açmaktadır (Pal ve Mitra, 2006; Posadzki ve ark., 2013). Proteaz inhibitörleri ya da non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu durum antiretroviral ilaç konsantrasyonlarının artmasıyla direnç gelişimine ve virüsidal aktivite kaybına yol açabilir (Müller, 2003). İngiltere proteaz inhibitörü üreticileri *Hp* ile proteaz inhibitörlerinin kullanımını kontrendike saymaktadır (Singh, 2005; Bacanlı ve ark., 2012).

PIPER METHYSTICUM

Piper methysticum bitkisinin soyulmuş, kurutulmuş rizomları kullanılmaktadır (Zeybek ve Haksel, 2011). Bitki Türkiye'de kava kava, keyif biberi olarak bilinmektedir. Pasifik kültüründe bitki günlük içecek olarak tüketilmektedir. *Piper methysticum* psikoaktif

maddesi olarak tanımlanan kavalaktonların, siklo-oksijenaz ve tromboksan sentezini inhibe ettiği, iyon kanallarını bloke ederek merkezi gama-aminobütirik asit (GABA) iletişimini değiştirdiği bildirilmiştir (Ulbricht ve ark., 2005). *Piper methysticum* huzursuzluk, gerginlik, uyku bozuklukları ve menopoza dönemi gerginliklerinde kullanılmaktadır (Tovar ve Petzel, 2009; Showman ve ark., 2015).

***Piper methysticum* (Pm) bitkisinin advers etkileri**

Pm FDA onaylı değildir. Mevcut bilgiler kavalaktonların günde 70-280 mg tekli veya bölünmüş dozlarda iyi tolere edildiğini göstermektedir. Kullanım sonrası insanlarda kas degradasyonu, ürtiker, depresyon/intihar eğilimleri, uzun süre kullanımda hepatotoksisite ve kanserojenik etkiler olabileceği bildirilmektedir (Showman ve ark., 2015). Ayrıca yapılan advers etki çalışmalarında, haftalık 300-400 g *Pm* tüketiminin ataksi, saç dökülmesi, kızarıklık, ciltte sararma, görme ve iştah bozuklukları, alerjik deri reaksiyonları, solunum ve yutma güçlüğü, gastrointestinal şikayetler, iştahsızlık ve kilo kaybına yol açtığı bildirilmiştir (WHO, 2002; Cass, 2004; Skalli ve ark., 2007; Nassiri-Asl ve ark., 2008). Yapılan hayvan çalışmalarında, farelerde kavain, dihidrokavain, metistisin ve dihidrometistisin gibi bazı Kavalaktonların LD₅₀'nin intravenöz olarak 41-69 mg/kg ve oral olarak 920-1130 mg/kg olduğu bildirilmiştir (Rowe ve ark., 2011). *Pm* rizomlarına veya bunları içeren preparatlara sürekli maruziyet cilt ve tırnaklarda geçici sararmaya neden olabilmektedir, ancak bu durum geri dönüşümlüdür (WHO, 2002; Cass, 2004). Avustralyalı Aborjinlerde *Pm* rizomlarının uzun süreli ve aşırı kullanımı sonucunda γ -glutamilttransferaz düzeyleri artmış, plazma protein düzeyleri azalmış, trombosit hacmi ve lenfosit sayıları azalmış ve kilo kaybı görülmüştür (WHO, 2002). Batılı ülkelerde bitkinin yaygın kullanımı sonrası karaciğer hasarı, siroz, hepatit ve karaciğer yetmezliği vakaları rapor edilmiştir (Coulter, 2007). *Pm* ile ilgili önemli uyarılar ve yasaklamalar Avrupada ekstraktın yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından on yıl sonra hepatotoksisite raporları ile ortaya çıkmıştır. Raporlarda, tekrarlayan akut nekrotizan hepatit, fulminant hepatik yetmezlik, hepatoselüler nekroz bildirilmiştir (Bilia ve ark., 2002; Clouatre, 2004). Yaprak ve saplarda bulunan kavalakton pipermetistisin, hepatotoksisitenin potansiyel nedeni olarak görülmekte ve kökte bulunan flavokavain B'nin de hepatotoksisiteden sorumlu sitotoksik bir ajan olduğu bildirilmektedir. Flavokavain B oksidatif stres ve apoptoz ile sonuçlanan mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı üzerinden hepatoselüler toksisiteye neden olmaktadır (Rowe ve ark., 2011; Showman ve ark., 2015). Şiddetli karaciğer hasarı ne-

deniyle 2001'de İsviçre, Fransa ve İngiltere'de kullanımı yasaklanmıştır. ABD'de FDA, tüketicileri karaciğer hasarı riski nedeniyle uyarmıştır. 2002'de Almanyada *Pm* ekstresi ve kavain içeren preparatların ve kurutulmuş rizomlarının ruhsatları iptal edilmiştir (Tovar ve Petzel, 2009).

***Pm* ilaç etkileşimleri**

İlaç etkileşimleri, CYP450 enzim sisteminin kavalaktonlar tarafından inhibe edilmesiyle açıklanmaktadır. Mikrozomal enzim inhibisyonuna yol açarak bu enzimlerle metabolize olan ilaçların plazma düzeylerinin yükselmesine neden olabilmektedirler (Singh, 2005; Skalli ve ark., 2007; Tovar ve Petzel, 2009; Posadzki ve ark., 2013).

CYP450 enzim sistemi üzerine 6 ana kavalakton bileşiğinin etkilerini araştıran bir çalışmada CYP1A2 için en güçlü inhibisyonu dihidrometistisinin yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca kavainin hiçbir CYP enzimini inhibe etmediği gösterilmiştir (Singh, 2005; Tovar ve Petzel, 2009). Bitkinin karaciğer glutatyon içeriğinde azalmaya neden olduğu (Clouatre, 2004) ve hepatositlerde genotoksik etkileri olduğu düşünülmekte, karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaması tavsiye edilmektedir (Whiting ve ark., 2002; Cohen ve Del Toro, 2008). Kemoterapinin bir yan etkisi olarak karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan kanser hastalarında da kullanılmamalıdır (Vincenzi ve ark., 2016). CYP1A2 (amitriptilin, kafein, diazepam, varfarin), CYP2C9 (aspirin, fenitoin, tolbutamid, varfarin), CYP2C19 (amitriptilin, diazepam, imipramin, propranolol), CYP2D6 (fluoksetin, haloperidol, morfin) ve CYP3A4 ile metabolize olan birçok kalsiyum kanal blokörü, midazolam, dopamin agonist, antagonistleri, levodopa, biperiden, dipiridamol, aspirin CYP enzimleri ile metabolize olduğundan bu ilaçlar ile *Pm*'ün etkileşeceği düşünülmektedir (Singh, 2005; Posadzki ve ark., 2013). *Pm*'ün paroksetin östrojenler, glimeprid östrojenler ve piretanid etilefrin ile birlikte kullanıldığı 3 ayrı olguda karaciğer transplantasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Husseina, 2015).

VALERIANA OFFICINALIS

Valerianaceae familyasına (Kediotugiller) ait olan bitki Türkiye'de kediotu, çoban kamışı gibi isimlerle anılmaktadır. *Valeriana officinalis*'in kurutulmuş kök ve rizomları kullanılmaktadır (Zeybek ve Haksel, 2011). Huzursuzluk, sinirsel uyku bozuklukları, nörolojik ağrılar, dismenore tedavisinde kullanılmaktadır (Tovar ve Petzel, 2009; Bacanlı ve ark., 2012). Özellikle kanser hastalarında uyku düzenleyici olarak önerilmektedir. Ancak Kelber ve ark. araştırmalarında bitkinin kanser terapisinin etkinliğini azaltabileceği yönünde çalışmalar olduğunu, kullanım güvenliği-

nin tam olarak doğrulanmadığını vurgulamaktadır (Kelber ve ark., 2014). *Valeriana officinalis* bitkisinin terapötik etkisinden sorumlu olan ve yapılarında bir epoksit grubu içeren valtrat, didrovaltrat ve valepotriyatların önemli sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik aktiviteye sahip oldukları *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (Yao ve ark., 2007).

***Valeriana officinalis* (Vo) bitkisinin advers etkileri**

Vo ile yapılan *in vitro* çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin aksine, *in vivo* çalışmalarda ve insanlar üzerindeki klinik çalışmalarda belirgin bir toksisite gözlenmemiştir (Yao ve ark., 2007). Valepotriyatlar özellikle düşük veya yüksek pH koşullarında çok kararsız moleküllerdir. Oral yoldan, valerian ekstresi içindeki valepotriyatlar midede gastrik H⁺ ile reaksiyona girebilir, bağırsak sisteminde ve karaciğerde düşük alkali ortamda baldrinal ve homobaldrinale dönüşür. Bu metabolik reaksiyonlar valepotriyatların *in vivo* ve *in vitro* toksisite çalışmalarındaki tutarsızlıklara bir açıklama olarak düşünülmüştür (Yao ve ark., 2007).

Vo'in etanolü ekstralarında görülen advers etkiler: baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler, sabahları görülen artık etki, ishal, uyuşukluk, zihinsel donukluk, uyuma güçlüğü, depresyon, sinirlilik, baş dönmesi, bulantı ve terlemedir. Sulu ekstralarında ise baş dönmesi ve bulantı görüldüğü bildirilmiştir (Taibi ve ark., 2007). Gebelikte kullanımı kontrendikedir (Yao ve ark., 2007).

Vo ilaç etkileşimleri

Vo'in yapısındaki valerenik asidin, GABA'nın salınmasını stimüle ettiği ve sinaptik aralıktan geri alımını inhibe ettiği görülmüştür. Vo'in bu şekilde GABA'nın etkisini arttırarak santral sinir sistemi (SSS) üzerine etki oluşturduğu, diğer SSS depresanlarıyla birlikte potansiyelizasyona neden olduğu düşünülmektedir (Skalli ve ark., 2007; Carrasco ve ark., 2009; Tovar ve Petzel, 2009). Benzodiazepine benzer etkilerinden dolayı, uzun süreli tedavi sonrası aniden bırakılması yoksunluk sendromuna yol açabileceğinden doz azaltılarak bırakılması tavsiye edilmektedir (Tovar ve Petzel, 2009). Birlikte kullanılması durumunda barbitüratların oluşturduğu uyku halinin artışına neden olduğunu gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur (Taibi ve ark., 2007; Bacanlı ve ark., 2012). Ayrıca stres kaynaklı uykusuzluk tedavisinde Pm ve Vo'in birlikte kullanımının, tek başına kullanıldıklarında oluşan etkiden daha iyi bir sonuç verdiği görülmektedir (Williamson, 2001). Son yıllarda, Vo ekstraları ile CYP enzimleri, P-gp ve üridin difosfoglukuronozil transferazlar *in vitro* olarak çalışılmıştır. Ancak, bulguların klinik olarak değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Kelber ve ark., 2014).

Bitkinin hepatotoksik etkilerine ilişkin bildirilen

vakalarda Vo' in başka bitkilerle veya ilaçlarla birlikte kullanıldığı ve hepsinin kadın olduğu rapor edilmiştir (MacGregor ve ark., 1989). 2008'de Cohen tarafından yalnızca Vo' in kullanıldığı bir diğer kadın vaka bildirilmiş ve bu nedenle bitkini hepatotoksik olduğu değerlendirilmiştir (Cohen ve Toro, 2008).

PASSIFLORA INCARNATA

Passifloraceae familyasına ait olan bitki Türkiye'de çarkifelek otu, fııldak çiçeği gibi isimlerle anılmaktadır. *Passiflora incarnata* bitkisinin toprak üstü kısımları kullanılmaktadır (Zeybek ve Haksel, 2011). Büyük oranda C-glikozil-flavon içermektedir. *Passiflora incarnata* içerdiği iki flavanoid krisin ve benzoflavon nedeniyle aromataz aktiviteye sahiptir (Dhawan ve ark., 2004; Ingale ve Hivrale, 2010). Anksiyete, uykusuzluk, nevralsi, psikosomatik kökenli gastrointestinal sorunların tedavisinde antispazmotik etkisiyle kullanılmaktadır. Ayrıca topikal olarak hemoroid, yanık ve inflamasyonda kullanılmaktadır (Rodriguez-Fragoso ve ark., 2008; Tovar ve Petzel, 2009).

***Passiflora incarnata* (Pi) bitkisinin advers etkileri**

Pi kullanımı sonucu baş dönmesi, konfüzyon, sedasyon ve ataksi görülebileceği belirtilmiştir (Rodriguez-Fragoso ve ark., 2008; Tovar ve Petzel, 2009). Terapötik dozlarda Pi şiddetli bulantı, kusma, uyku hali, uzamış QT ve sürekli olmayan ventriküler taşikardi atakları gibi toksik etkilere neden olmuştur (Fisher ve ark., 2000). Pi ekstresi içeren preparatların kullanımı sonrası lezyonlar ve kutanöz vaskülit, ürtiker, aşırı duyarlılık reaksiyonları görüldüğü bildirilmiştir (Miroddi ve ark., 2013). Ancak FDA *Passiflora* çiçeği ekstresini insanlarda "GRAS" (genel olarak güvenli kabul edilen) olarak sınıflandırmıştır (Miroddi ve ark., 2013).

Pi ilaç etkileşimleri

Pi'nin beyinde GABA seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir. Etkilerinin anksiyete tedavisinde kullanılan Vo yada Pm'dan daha hafif olduğu bildirilmiştir. Pi'nin Vo, *Melissa officinalis*, ya da diğer sedatif bitkiler ile beraber sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle advers etkileri konusunda yorum yapmak zordur (Elsas ve ark., 2010).

Pi bitkisinin antikonvülzanlar (fenitoin), benzodiazepinler (alprazolam, lorazepam, diazepam), trisiklik antidepressanlar (amitriptilin, nortriptilin), barbitüratlar, trankilizanlar ve insomniada kullanılan zolpidem, eszopiklon ile birlikte kullanılması sedatif etkide artışa neden olmaktadır (Nassiri-Asl ve ark., 2008; Tovar ve Petzel, 2009; Miroddi ve ark., 2013). Antikoagulan ilaçların (klopidogrel, varfarin) etkisini artırabilir (Lakhan ve Vieira, 2010). MAO'lar (izokarboksazid, fenelzin, tranilsipromin) ile etkileşerek onların etkilerini artırabilir. Pm, zayıf MAO inhibitörü

etkilere sahip olduğundan *Pi* ile etkileşime girebilir (Ingale ve Hivrale, 2010). Ayrıca likopen içeriğinden dolayı likopen takviyeleri ile alındığında aditif etkileri olabilir. *Pi* içeriğinde bulunan krisinin anksiyolitik etkisi değerlendirilmiş ve midazolama benzer etkiler gösterdiği saptanmıştır (Brown ve ark., 2007). *Pi*'nin IL-6 sinyalizasyonu yoluyla COX-2 ekspresyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etkiye neden olduğu gösterilmiştir (Woo ve ark., 2004).

HUMULUS LUPULUS

Cannabaceae familyasına ait olan bitki Türkiye'de şerbetçi otu, ömer otu, bira otu gibi isimlerle anılmaktadır. *Humulus lupulus Hl* bitkisinin kozalak şeklindeki dişi çiçeklerinin kurutulmuş kısımları kullanılır (Zeybek ve Haksel, 2011). *Hl:Humulus lupulus* aktif bileşeni 8-prenilnaringenin güçlü bir fitoöstrojenidir ve östrojenik özellikleri *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir (Yuan ve ark., 2014). Genellikle 300 - 500 mg'lık formülasyonlarda sunulur ve bu aralıkta güvenli olarak kabul edilir. Ajitasyon, anksiyete, insomnia, sinirsel gastropatiler, iştahsızlık, seksüel nevrozların tedavisinde kullanılmaktadır (Çelik ve ark., 2007).

***Humulus lupulus (Hl)* bitkisinin advers etkileri**

Hl'un kontakt dermatite neden olduğu Badham tarafından 1834 yılında gösterilmiş; bira endüstrisinde taze ve kurutulmuş drogların işlenmesi sırasında işçilerde mesleki dermatitlere yol açtığı daha sonraki çalışmalarda bildirilmiştir (Zanoli ve Zavatti, 2008; Jeong ve ark., 2018). Özellikle drogu toplayan işçilerde bronşiyal irritasyon, kuru öksürük ve dispne gözlemlendiği rapor edilmiştir. Taze polenlere ve drog tozlarına maruz kalan işçilerde immünolojik reaksiyonlar (serum total IgE düzeyi artışı) görülebilmektedir (Spiewak ve Dutkiewicz, 2002; Zanoli ve Zavatti, 2008). Bitki, östrojenik özellikleri nedeniyle göğüs büyümek için birçok diyet takviyesine ilave edilmektedir. Ancak *Hl*'un aktif bileşeni 8-prenilnaringen için klinik kontrollü çalışmalar yetersizdir. Resmi olarak tanımlanan standardize bir östrojenik formülasyonu mevcut değildir. Bu yüzden potansiyel meme veya uterus kanseri riskini değerlendirmek için kontrollü araştırmalar yapılması gerekmektedir (Zanoli ve Zavatti, 2008). Uzun süreli kullanımlarda menstürel düzensizlik, baş dönmesi ve sersemliğe yol açabileceği belirtilmiştir (Zeybek ve Haksel, 2011).

***Hl* ilaç etkileşimleri**

Hl'un sedatif-hipnotikler, antipsikotikler ve alkolle birlikte alınmasının sedatif etkide artışa yol açtığı bildirilmiştir (Çelik ve ark., 2007; Zeybek ve Haksel, 2011). *Hl*'un GABA düzeylerini artırıcı etkileri ile farelerde pentobarbitale bağlı uyku süresini artırdığı gösterilmiştir (Aoshima ve ark., 2006). Anestezinin

etkilerini artırabileceğinden ameliyattan iki hafta önce alımın durdurulması önerilmektedir.

Son araştırmalar *Hl*'un potansiyel östrojenik ve kemopreventif özellikleri üzerine odaklanmıştır. Bilinen aktif bileşenleri prenilfenoller iki gruba ayrılabilir: prenil kalkonlar (ksantohumol) ve prenil flavanonlar. Prenilfenoller ile yapılan araştırmada CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ve CYP1A2 enzimlerini inhibe ettikleri bildirilmiştir. İzoksantohumolun en fazla CYP2C8'i, 8-prenilnaringenin en fazla CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2C19'i inhibe ettiği gösterilmiştir (Yuan ve ark., 2014). Bu nedenle, *Hl* ekstrelerinin, CYP2C enzimleri ile metabolize olan statin, varfarin ve birçok nonsteroidal antiinflamatuvar ilacın birlikte kullanılmalarında dikkatli olunmalıdır. Kanser çalışmaları sırasında bazı *Hl* prenilflavonoidlerinin CYP1A1, CYP1B1 ve CYP1A2 üzerinde inhibitör etki gösterdiği rapor etmiştir (Yuan ve ark., 2014).

LAVANDULA ANGUSTIFOLIA

Lamiaceae familyasından *Lavandula angustifolia* bitkisinin çiçekleri (lavanta) kullanılmaktadır (Zeybek ve Haksel, 2011). Dahilen anksiyete ve uykusuzluk tedavisinde, idrar söktürücü ve emenagog etkileri ile, ayrıca sinirsel kaynaklı gastrointestinal bozuklukların tedavisinde karminatif, kolagog ve spazmolitik olarak kullanılmaktadır. (WHO 2002; Koulivand ve ark., 2013). Lavanta esansiyel yağı, antosiyaninler, fitosteroller, kumarik asit, glikolik asit, valerik asit, ursolik asit, herniarin, kumarin ve tanenler içerir. Yağın bileşiminde, linalool ve linalil asetat, lavandulil asetat, terpinen-4-ol ve lavandulol ile düşük düzeyde 1,8-sineol ve kafur da bulunur (Sadraei et al, 2019).

***Lavandula angustifolia(La)* bitkisinin advers etkileri**

Ciltten absorpsiyon veya inhalasyon sonucu bulantı, kusma, baş ağrısı, üşümeyle gelen titreme, temas dermatiti ve fotosensitivite görülebilmektedir. Lavanta uçucu yağının insanda doza bağlı östrojenik ve antiandrojenik etkiler gösterdiği ve potansiyel olarak östrojen ve androjen üretiminde sinyal bozulmasına neden olduğunu belirtilmiştir. Uçucu yağının topikal olarak uygulanmasından sonra prepubertal jinekoma mastiye neden olduğu ve bu uçucu yağın kullanımının kesilmesinden 4-9 ay sonra jinekomastinin çözüldüğü bildirilmiştir. *La*'nın oral kullanılması durumunda görülebilecek olası advers etkiler ise gastrointestinal bozukluklar, sinir sistemi bozukluklarıdır. Emenagog etkisi sebebiyle hamilelik ve emzirme sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (Koulivand ve ark., 2013).

***La* ilaç etkileşimleri**

La'nın yapısında bulunan etkin bileşenlerden linalol, glutamata bağlanır ve GABA konsantrasyonunu artırarak sedatif etki gösterir. Bu etki mekanizması

sebebiyle SSS depresanlarının ve antikonvülsanların birlikte kullanılması durumunda sinerjik etki oluşturlar. (Posadzki ve ark., 2013). *La*'nın anksiyolitik ve antidepresan etkilerinin, N-metil-D-aspartat reseptör antagonizmasından ve serotonin taşınımının inhibisyonundan kaynaklanabileceği bildirilmektedir (López ve ark., 2017).

La içeriğinde bulunan ve önemli miktarlara sahip olduğu görülen potasyum ve kalsiyum miktarları bitkinin türüne göre değişiklik göstermektedir. Potasyum seviyeleri, Munstead çeşidi için 17,7 g/kg kuru madde iken Lavanta Leydi için 23,9 g/kg arasında değişim göstermektedir. İklim koşulları dikkate alındığında Romanya'da yetişen *La*'daki kalsiyum miktarı (ortalama değer, 2,13 g/kg) ile Pakistan *La*'sındaki kalsiyum miktarı karşılaştırıldığında (ortalama değer 10,50 g/kg) belirgin bir fark göze çarpmaktadır. Bu konuda ilaç etkileşimi ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir (Prusinowska ve Śmigielski, 2014).

Perilalkol içeren drogun oral yoldan yüksek dozda alımı sonrası nötropeni bildirilmiş, ancak kullanımı kesildikten sonra nötropeni normale dönmüştür. Barbitüratlar veya kloral hidrat ile oral eş zamanlı *La* alındığında sıçanlarda aditif narkotik etkiler bildirilmiştir. Uyuma zamanında artışa neden olmuştur. Sıklıkla *Vo* ve *Pm* ile birlikte kullanıldıkları ve daha etkin bir sedasyon sağladığı bildirilmektedir. *La* değişen miktarlarda kumarin içerir ve bu nedenle teorik olarak antikoagülanlar, antiplatelet ajanlar, NSA-ID'lerle birlikte antikoagülan etkide artış olabileceği ve 1,8-sineol içeriği nedeniyle kolesterol düşürücüler ile etkileşerek HMG-CoA enzimi inhibisyonu yoluyla kolesterol düşürücü etkiyi artırabileceği bildirilmiştir (Posadzki ve ark., 2013; Yeung et al., 2018). Ayrıca bevacizumab gibi antianjiyogenik ilaçların kardiyovasküler komplikasyonlarını daha da artırabileceği rapor edilmiştir (Totzeck ve ark., 2017). Silexan farmasötik amaçlı kullanılan *La*'dan elde edilen yüksek ester içeriikli ve düşük sineol içeriikli oral kullanıma uygun bir üründür. Tekrarlanan dozlarda yapılan bir çalışmada CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (Kasper, 2013).

SONUÇ

Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluklarını tedavi etmek için çeşitli kimyasal ve sentetik ilaçlar kullanılmaktadır, ancak hastaların çoğu olumsuz etkileri nedeniyle bu ilaçları iyi tolere edememektedir. Bu nedenle sedatif etkili bitkilerin kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Bitkisel ürünler içerdikleri pek çok aktif bileşik nedeniyle advers etkileri ile de gündeme gelmektedir. Yetersiz raporlamalar ve ayrıca bulgularla ilgili doğrulama çalışmalarının olmaması kaygılara neden olmaktadır. Çalışmalar incelendiğin-

de *Hp*, *Pm* *Vo* ve *La* ile ilgili az sayıda çalışma olduğu, diğer bitkilerle ilgili verilerin de yetersiz olduğu görülmektedir. *Hp* dünya çapında yaygın kullanılan ve birçok ilacın farmakokinetiğini değiştirdiğine ilişkin yayınların olduğu bir bitkidir. Ancak olgu sunumları ve farmakovijilans verilerine dayalı klinik olarak anlamlı etkileşimlerle ilgili veriler yetersizdir. Bitkisel ilaç etkileşimleri ile ilgili literatürlerde yazarların çoğu kullanılan bitkiler ve ilaçlarla ilgili klinik raporlarını yeterince detaylı bildirmemektedir (Izzo ve Ernst E, 2001; Izzo, 2016). Kısıtlı sayıdaki çalışmanın sonuçları arasında ise çelişkiler mevcuttur.

Bitkilerde bulunan çok sayıda farklı aktif bileşik geniş bir etki profiline neden olmaktadır. Profildeki bu çeşitlilik terapötik etkinin yanında toksik etki riskini de arttırmaktadır. Ayrıca ekstrelerinin farklı hazırlanış teknikleri içeriklerde değişkenliğine neden olmakta ve bu durum kanıta dayalı fitoterapinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.

Bu derlemede, yapılan çalışmaların incelendiği altı bitki arasında ilaçlarla en çok etkileşime giren bitkinin *Hp* olduğu görülmüştür. Çarpıcı bir nokta olarak, *Pm* bitkisinin şiddetli karaciğer hasarına yol açtığı görülmektedir.

İncelenen diğer bitkilere oranla daha az toksik etki gösteren ve FDA tarafından "GRAS" olarak sınıflandırılan *Pi* bitkisi ve diğer sedatif etkili bitkiler olan *Hl*, *La*'da ülkemizde sıklıkla tüketilmektedir. Ancak advers etkiler ya da ilaç etkileşimleri yönünden Türkiye' de yapılan çalışmaların yetersiz olduğu dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, bu bitkilerin dozajları, potansiyel etkileşimleri ve advers etkilerini belirlemek için klinik ve klinik öncesi denemelere ihtiyaç duyulduğu açıktır. Bitkisel ürünlerin kullanılacağı durumlarda hastaların medikal ve bitkisel ürün ile ilgili öyküleri dikkatli bir şekilde alınmalı, doktorlar, diş hekimleri ve eczacılar tarafından sorgulanmalı; bitkiler ve bitkisel ürünler ile birlikte ilaç kullanan hastalara rutin olarak yeni semptomlar gelişip gelişmediği sorulmalıdır. Potansiyel advers etkiler kayıt altına alınmalı, öncelikli olarak medikal tedavi desteklenmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

Aoshima, H., Takeda, K., Okita, Y., Hossain, S. J., Koda, H., & Kiso Y. (2006). Effects of beer and hop on ionotropic gamma-aminobutyric acid receptors. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(7), 2514-2519. doi: <https://doi.org/10.1021/jf051562a>.

- Aşçı, A., Baydar, T., & Şahin, G. (2007). Yaşlılarda herbal preparat kullanımının ve ilaç etkileşmelerinin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 10(4), 203-214.
- Bacanlı, M., Başaran, N., & Başaran, A. A. (2012). İlaç-bitkisel ilaç kullanımının toksikolojik sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 1(2), 83-94.
- Bajwa, S. J. S., & Panda A. (2012). Alternative medicine and anesthesia: Implications and considerations in daily practice. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda*, 33(4), 475-480. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-8520.110515>.
- Bent, S. (2008). Herbal medicine in the United States: Review of efficacy, safety, and regulation. *The Journal of General Internal Medicine*, 23(6), 854-859. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0632-y>.
- Berman-Fugh, A., & Ernst, E. (2001). Herb-Drug interactions: Review and assessment of report reliability. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 587-595. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01469.x>
- Bilia, A. R., Gallori, S., & Vincieri, F. F. (2002). Kava-kava and anxiety: Growing knowledge about the efficacy and safety. *Life Sciences*, 70(22), 2581-2597. doi: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01555-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01555-2)
- Bongiorno, P., & LoGiudice, P. (2010). Hypericum for Depression. *Natural Medicine Journal*, 2(12), 3-9.
- Borrelli, F., & Izzo A. A. (2009). Herb-Drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS Journal*, 11(4), 710-727. doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9146-8>
- Brown, E, Hurd, N. S., McCall, S., & Ceremuga, T. E. (2007). Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *American Association of Nurse Anesthetists*, 75(5), 333-337.
- Carrasco, M. C., Vallejo, J. R., Pardo-de-Santayana, M., Peral, D., Martín, M. A., & Altimiras, J. (2009). Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytotherapy Research*, 23(12), 1795-1796. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.2847>
- Cass, H. (2004). Herbs for the Nervous System: Ginkgo, Kava, Valerian, Passionflower. *Seminars in Integrative Medicine*, 2, 82-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sigm.2004.07.001>
- Chen, X. W., Sneed, K. B., Pan, S. Y., Cao, C., Kanwar, J. R., Chew, H., & Zhou, S. F. (2012). Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current Drug Metabolism*, 13, 640-651. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200211209050640>
- Christodoulou, G. N. (2012) Depression as a consequence of the Economic Crisis. DEPRESSION: A Global Crisis World Mental Health Day, October 10 https://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... Geddes, JR. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128),1357-1366.doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Clouatre, D. L. (2004). Kava kava: examining new reports of toxicity. *Toxicology Letters*, 150(1), 85-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.07.005>
- Cohen, D. L., & Toro, Y. D. (2008). A case of Valerian-associated hepatotoxicity. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(8), 961-962. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180500348>
- Coulter, D. (2007). *Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products*. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland.
- Cravotto, G., Boffa, L., Genzini, L., & Garella, D. (2010). Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(1), 11-48. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01096.x>
- Çelik, S., Konkan, R., Erkmén, H., Tabo, A., & Erkıran, M. (2007). Herbal Medicine and Their Use in Psychiatry. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 20(4), 186-195. doi: <https://doi.org/10.5350/DAJPN2014270314>
- Çelikoşoz, M., Arıcı, A., Sozer Karadağlı, S., & Tuncok, Y. (2012). Anti-psychotic Poisonings Reported to the Drug and Poison Information Center of Dokuz Eylül University. 8th Congress of the Turkish Society of Toxicology with International Participation p. 49, 15-18 November, Antalya, Turkey.
- Dhawan, K., Dhawan, S., & Sharma, A. (2004). *Passiflora*: A review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1), 1-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.023>

- Elsas, S. M., Rossi, D. J., Raber, J., White, G., Seeley, C. A., Gregory, W. L., ... Soumyanath, A. (2010). Passiflora incarnata L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons *in vitro*, and show anxiogenic and anticonvulsant effects *in vivo*, varying with extraction method. *Phytomedicine*, 17(12), 940-949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>
- Fisher, A. A., Purcell, P., & Le Couteur, D. G. (2000). Toxicity of Passiflora incarnata L. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 38(1), 63-66. doi: <https://doi.org/10.1081/CLT-100100919>
- Haefeli, W. E., & Carls, A. (2014). Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(3), 359-377. doi: <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.873786>
- Hall, S. D., Wang, Z., Huang, S. M., Hamman, M. A., Vasavada, N., Adigun, A.Q.,... Gorski, J.C. (2003). The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74(6), 525-535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.08.009>
- Hussein, A. A. (2015). A Closer Look at the Risks vs. Benefits of Kava (Piper methysticum). *Journal of Student Research*, 4(2), 69-72.
- Ingale, A. G., & Hivrale, A. U. (2010). Pharmacological studies of Passiflora sp. and their bioactive compounds. *African Journal of Plant Science*, 4(10), 417-426.
- Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2016). A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytotherapy Research*, 30(5), 691-700. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
- Izzo, A. A., & Ernst, E. (2001). Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs A Systematic Review. *Drugs*, 61(15), 2163-2175. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200161150-00002>
- Izzo, A.A. (2012). Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice*, 21(5), 404-428. doi: <https://doi.org/10.1159/000334488>
- Jeong, K. Y., Lee, J., Mistrello, G., Park, K. H., & Park, J. W. (2018). IgE Cross-Reactivity between Humulus japonicus and Humulus lupulus. *Yonsei Medical Journal*, 59(7), 852-856. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.7.852>
- Kasper, S. (2013). An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(Sup 1), 15-22. doi: <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.813555>
- Kelber, O, Nieber, K, & Kraft, K. (2014) *Valerian: No Evidence for clinically relevant interactions. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/879396>
- Khalifa, S. (2015). Photodynamic sensory neuropathy in a patient treated with St John's Wort. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 17(4): 10.4088/PCC.15l01790 doi: <https://doi.org/10.4088/PCC.15l01790>
- Koulivand, P. H., Ghadiri, M. K., & Gorji, A. (2013). Lavender and the nervous system. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/681304>
- Lakhan, S. E., & Vieira, K. F. (2010). Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutrition Journal*, 9(42). doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-42>
- López, V., Nielsen, B., Solas, M., Ramírez, M. J., & Jäger, A.K. (2017). Exploring pharmacological mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 280. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00280>
- MacGregor, F. B., Abernethy, V. E., Dahabra, S., Cobden, I., & Hayes, P. C. (1989). Hepatotoxicity of herbal remedies. *British Medical Journal*, 299(6708), 1156-1157. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6708.1156>
- Milić, N., Milosević, N., Golocorbin Kon, S., Božić, T., Abenavoli, L., & Borrelli, F. (2014). Warfarin interactions with medicinal herbs. *Natural Product Communications*, 9(8), 1211-1216. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900835>
- Miroddi, M., Calapai, P., Navarra, M., Minciullo, P. L., & Gangemi, S. (2013). Passiflora incarnata L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 791-804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>
- Moon, J. Y., & Gwak, H. S. (2015) Role of the nuclear pregnane X receptor in drug metabolism and the clinical response. *Receptors & Clinical Investigation*, 2: e996. doi: <https://doi.org/10.14800/rci.996>

- Mueller, S. C., Uehleke, B., Woehling, H., Petzsch, M., Majcher-Peszynska, J., Hehl, E. M., ... Drewelow, B. (2004). Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(6), 546-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.01.014>
- Murphy, P. A., Kern, S. E., Stanczyk, F. Z., & Westhoff, C. L. (2005). Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*, 71(6), 402-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.11.004>
- Müller, W. E. (2003). Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacological Research*, 47(2), 101-109. doi: [https://doi.org/10.1016/S1043-6618\(02\)00266-9](https://doi.org/10.1016/S1043-6618(02)00266-9)
- Nassiri-Asl, M., Zamansoltani, F., & Shariati-Rad, S. (2008). Possible role of GABA-benzodiazepine receptor in anticonvulsant effects of Pasipay in rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine (Zhong Xi Yi Jie He Xue Hui)*, 6(11), 1170-1173. doi: <https://doi.org/10.3736/jcim20091112>
- Pal, D., & Mitra, A. (2006). MDR- and CYP3A4-Mediated Drug-Herbal Interactions. *Life Sciences*, 78(18), 2131-2145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.010>
- Posadzki, P., Watson, L., & Ernst, E. (2013). Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 603-618. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x>
- Prusinowska, R., & Śmigielski, K. B. (2014). Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L). A review. *Herba Polonica*, 60(2), 56-66. doi: <https://doi.org/10.2478/hepo-2014-0010>
- Rendic, S. (2002). Summary of information on human CYP enzymes: Human P450 metabolism data. *Drug Metabolism Reviews*, 34, 83-448. <http://dx.doi.org/10.1081/DMR-120001392>
- Rodriguez-Fragoso, L., Reyes-Esparza, J., Burchie, I. S., Herrera-Ruiz, D., & Torres, E. (2008). Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 227(1), 125-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.10.005>
- Rowe, A., Zhang, L. Y., & Ramzan, I. (2011). Toxicokinetics of Kava. *Advances in Pharmacological Sciences*; 2011, 326724. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/326724>
- Russo, E., Scicchitano F., Whalley B.J., Mazzitello C., Ciriaco M., Esposito S., ... De Sarro G. (2014). *Hypericum perforatum: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions. Phytotherapy Research*, 28(5), 643-655. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5050>
- Sadraei, H., Asghari, G., & Rahmati, M. (2019). Study of antispasmodic action of *Lavandula angustifolia* Mill hydroalcoholic extract on rat ileum. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 8(1), 56-63. doi: <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.10>
- Sarris, J., Kavanagh, D. J., & Byrne, G. (2010). Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. *Journal of Psychiatric Research*, 44(1), 32-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.06.003>
- Showman, A. F., Baker J. D., Linares, C., Naeole, C. K., Borris, R., Johnston, E., Konanui, J., & Turner, H. (2015). Contemporary Pacific and Western perspectives on `awa (*Piper methysticum*) toxicology. *Fitoterapia*, 100, 56-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.012>
- Singh, Y. N. (2005). Potential for interaction of kava and St. John's Wort with drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 108-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.014>
- Skalli, S., Zaid, A., & Soulaymani, R. (2007). Drug Interactions With Herbal Medicines. *Therapeutic Drug Monitoring*, 29(6), 679-686. doi: <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815c17f6>
- Spiewak, R., & Dutkiewicz, J. (2002). Occupational airborne and hand dermatitis to hop (*Humulus lupulus*) with non-occupational relapses. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 9(2), 249-252.
- Taibi, D. M., Landis, C. A., Petry, H., & Vitiello, M. V. (2007). A systematic review of valerian as a sleep aid: Safe but not effective. *Sleep Medicine Reviews*, 11(3), 209-230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.03.002>
- Totzeck, M., Mincu, R. I., & Rassaf, T. (2017). Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *Journal of the American Heart Association*, 6(8), e006278. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006278>
- Tovar, R. T., & Petzel, R. M. (2009). Herbal Toxicity. *Disease-a-Month*, 55(10), 592-641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2009.05.001>

- Ulbricht, C., Basch, E., Boon, H., Ernst, E., Hammer-ness, P., Sollars, D., ... Bent, S. (2005). Safety review of kava (*Piper methysticum*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(4), 779-794. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.779>
- Venkataramanan, R., Komoroski, B., & Strom, S. (2006). In vitro and in vivo assessment of herb drug interactions. *Life Sciences*, 78(18), 2105-2115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.021>
- Vincenzi, B., Armento, G., Spalato Ceruso, M., Catania, G., Lealos, M., & Santini, D. (2016). Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients - implication for treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(9):1219–1238. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1194824>
- Whiting, P. W., Clouston, A., & Kerlin, P. (2002). Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *The Medical Journal of Australia*, 177(8), 440-443. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2002.tb04889.x>
- Williamson, E. M. (2001). Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*, 8(5), 401-409. doi: <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060>
- Woo, K. J., Jeong, Y.J., Park, J.W., & Kwon, T.K. (2004). Chrysin-induced apoptosis is mediated through caspase activation and Akt inactivation in U937 leukemia cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 325(4), 1215-1222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.09.225>
- World Health Organization. (2002). *WHO monographs on selected medicinal plants volume-2*. World Health Organization, Geneva, Switzerland,. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf;jsessionid=461BCBBA1E3FC8F353EDCD3DA0B1618E?sequence=2> Erişim tarihi: 15.08.2019
- Yao, M., Ritchie, H. E., & Brown-Woodman, P. D. (2007). A developmental toxicity-screening test of valerian. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(2), 204-209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.05.028>
- Yeung, K.,S., Hernandez, M., Mao, J. J., Haviland, I., & Gubili, J. (2018). Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phytotherapy Research*, 32(5),865-891. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6033>
- Yuan, Y., Qiu, X., Nikolić, D., Chen, S. N., Huang, K., Li, G., Pauli, G. F., & van Breemen, R. B. (2014). Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by hops (*Humulus lupulus*) and hop prenylphenols. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53, 55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.12.003>
- Zanoli, P., & Zavatti, M. (2008). Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(3), 383-396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.01.011>
- Zeybek, U., & Haksel, M. (2011). *Türkiye’de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*, Argefar & Helvacızaade Sağlık Yayınları-1, İzmir.

