

Varfarin ve Bitkisel Ürünlerle Etkileşimi: Vaka raporları, Preklinik ve Klinik Çalışmalar

İçim GÖKKAYA* , Tuğba SUBAŞ** , Gülin RENDA**** , Ufuk ÖZGEN****

Interactions between Warfarin and Herbal Products: Case reports, Preclinical and Clinical Studies

Varfarin ve Bitkisel Ürünlerle Etkileşimi: Vaka raporları, Preklinik ve Klinik Çalışmalar

SUMMARY

Plants have been used in the prevention and treatment of diseases since ancient times. Due to the popularity and unconscious use of herbal products, the risk of health problems is increasing day by day. Simultaneous use of herbal products especially with drugs having narrow therapeutic index can lead to very serious toxic effects. Warfarin, which is used to treat or prevent atrial fibrillation, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, artificial heart valve and myocardial infarction, acts as an anticoagulant by blocking the epoxide reductase enzyme and inhibiting the conversion of vitamin K and vitamin K epoxide. Warfarin is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, has high bioavailability and reaches the maximum concentration in blood plasma after 90 minutes orally and is therefore widely used in the clinic. Warfarin has the potential to interact with many drugs, herbal products and foods, and it has been reported that it is the drug that causes the most frequent plant-drug interactions. In this study, case reports of warfarin-herb interaction in the literature were examined and the herb/herbal product used by the patient, drugs used by the patient other than warfarin, and the clinical symptoms related to the interaction were compiled. In addition, in vivo, in vitro, and clinical studies conducted on plants reported to be interacting in case reports were investigated, and the results obtained regarding the herbal products, dose, duration of use, study type, warfarin dose, and interaction mechanism were presented. Herbal products cause an interaction by inducing or inhibiting CYP2C9, CYP3A4, and CYP1A2 enzyme activities as well as P-glycoprotein, which play a role in warfarin metabolism. The responsibility of healthcare professionals and the importance of selling herbal products under the consultancy of healthcare personnel is emerging in preventing possible adverse drug reactions and toxic effects and ensuring rational drug use.

Key Words: Warfarin, drug-herb interactions, drug-food interactions, P-glycoprotein, rational drug use, herbal product.

ÖZ

Bitkiler çok eski dönemlerden beri hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerin popülaritesi ve bilinçsiz kullanımına bağlı olarak sağlık sorunlarının ortaya çıkma riski de gün geçtikçe artmaktadır. Bitkisel ürünler ve özellikle dar terapötik indekse sahip olan ilaçların eş zamanlı kullanılması çok ciddi toksik etkilerin meydana gelmesine yol açabilir. Atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli, protez kalp kapakçığı ve miyokard enfarktüsünü tedavi etmek veya önlemek için kullanılan varfarin, epoksit redüktaz enzimini bloke edip vitamin K ve vitamin K epoksit dönüşümünü engelleyerek antikoagulan etki gösterir. Varfarin, gastrointestinal sistemden hızla emilir, yüksek biyoyararlanıma sahiptir, oral yoldan 90 dakika sonra kan plazmasında maksimum konsantrasyona ulaşır ve bu nedenle klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Varfarinin birçok ilaç, bitkisel ürün ve gıda ile etkileşim potansiyeli bulunmaktadır ve yapılan çalışmalar sonucunda en sık bitki-ilaç etkileşimine neden olan ilaç olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, literatürde bulunan varfarin-bitki etkileşimine ait vaka raporları ele alınmış ve hasta tarafından kullanılan bitki/bitkisel ürün, hastanın varfarin dışında kullandığı ilaçlar ve etkileşimle ilgili ortaya çıkan klinik belirtiler derlenmiştir. Buna ek olarak, vaka raporlarında etkileşime girdiği bildirilen bitkilerle ilgili yapılmış in vivo, in vitro ve klinik çalışmalar araştırılarak bitkisel ürün, dozu, kullanım süresi, çalışma tipi, varfarin dozu ve etkileşim mekanizmasıyla ilgili elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Bitkisel ürünler varfarin metabolizmasında rol oynayan CYP2C9, CYP3A4 ve CYP1A2 enzim aktivitelerini ve P-glikoproteini indükleyerek veya inhibe ederek etkileşime neden olmaktadır. Olası advers ilaç reaksiyonlarının ve toksik etkilerin önlenmesinde ve akılcı ilaç kullanımının sağlanabilmesinde sağlık personelinin sorumluluğu ve bitkisel ürünlerin sağlık personeli danışmanlığında kullanıma sunulmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Varfarin, ilaç-bitki etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri, P-glikoprotein, akılcı ilaç kullanımı, bitkisel ürün.

Received: 28.09.2020

Revised: 27.10.2020

Accepted: 30.10.2020

* ORCID: 0000-0003-0803-2886, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

** ORCID: 0000-0002-0956-6567, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

*** ORCID: 0000-0001-6323-0338, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

**** ORCID: 0000-0001-9839-6717, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

Corresponding Author: Gülin RENDA

Phone: 04623778830 – 05323331133; e-mail: gulingurhan@yahoo.com

GİRİŞ

Bitkiler çok eski dönemlerden beri hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Farmasötik ürünlere erişimin zor olması, konvansiyonel ilaçlara olan güvenin azalması, doğadan gelen ürünlerin zararsız olduğu düşüncesi ve medyanın bu ürünleri kullanmaya teşvik edici olması gibi nedenlerden tıbbi bitki kullanımı gittikçe popülerite kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü bitki ve bitkisel ürünlerin tıbbi amaçlarla kullanılma oranının gelişmiş ülkelerde %50 civarında, Hindistan ve Çin'de %65 ve Afrika ülkelerinde %80 oranlarında olduğunu bildirmiştir (Renda, 2018). Tıbbi bitkilerin kanser, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve immün sistem yetmezliği gibi kronik hastalıklarda, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklarda, gastrointestinal şikayetler, solunum sistemi enfeksiyonlarında, fiziksel ve bilişsel performansı artırmak amacıyla gün geçtikçe kullanımı artmaktadır (Kalkan, 2017). İngiltere'de 157 katılımcı ile gerçekleştirilen bir anket çalışmasında hastaların %80'inin sağlığın korunması, hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla tıbbi bitki kullandığı; ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 927 hastanın %48,8'inin bitkisel ürün kullandığı ortaya konulmuştur (Soner, 2013; Zahn, 2019).

Bitkilerden elde edilen ürünler genellikle güvenli, doğal, yan etkisi olmayan ürünler olarak tanıtılmaktadır fakat hem bitkilerin toksik etkilerinden, alerjik reaksiyonlardan, kontaminantların, ağır metallerin, taşıdığı sonuca eklenen maddelerin etkisinden hem de bitki ve bitkisel ürünlerin ilaçlarla etkileşimlerinden kaynaklanan istenmeyen etkiler klinikte sık karşılaşılan problemler arasındadır (Dülger, 2012). Bitkisel ürünlerin popüleritesinin ve bilinçsiz kullanımının gün geçtikçe artması söz konusu etkilere bağlı sağlık sorunlarının ortaya çıkma riskinin de artışı anlamına gelmektedir. Bitkisel ürünler ve ilaçların eş zamanlı kullanılması çok ciddi toksik etkilerin meydana gelmesine yol açabilir. Tıbbi bitki-ilaç etkileşimleri genel olarak enzim inhibisyonu veya indüksiyonu şeklinde görülen ve emilim, dağılım, metabolizma veya atılım sırasında gerçekleşebilen farmakokinetik tip etkile-

şimler ve farmakodinamik etkileşimler olarak değerlendirilmektedir (Sözer-Karadağlı, 2019). Özellikle dar terapötik indekse sahip olan ilaçlarda bu sorun daha dikkat çekici sonuçlara sebep olabilmektedir. Literatürde hastalıklardan korunma ya da önlenmesi amacıyla kullanılan *Hypericum perforatum* L., *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C. A. Meyer, *Zingiber officinale* Roscoe, *Allium sativum* L., *Echinacea* sp. ve *Valeriana officinalis* L. gibi bitkilerin ilaçlarla etkileşmesi sonucu ortaya çıkan vakalarla ilgili birçok kayıt bulunmaktadır (Kalkan, 2017).

GELİŞME

Varfarinin klinikte kullanımı

Varfarin, atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli, protez kalp kapakçığı ve miyokard enfarktüsünü tedavi etmek veya önlemek için çok uzun yıllardır klinikte kullanımı olan kumarin türevi, oral antikoagülan bir ilaçtır (Orta-Kılıçkesmez ve Ökçün, 2010; Milić, 2014). Varfarin dar terapötik indekse sahip bir ilaçtır. Varfarinin, etkin plazma düzeyinin sağlanması amacıyla hastalarda düzenli olarak takibi protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen International Normalized Ratio (INR) ile yapılmaktadır. Hedef INR değerinin, mekanik protez mitral kapak replasmanı bulunması halinde 2,5-3,5 arasında, mekanik protez aort kapak replasmanı bulunması durumunda 2,0-3,0 arasında, atriyal fibrilasyonlu (AF), intrakardiyak trombusu olan veya pulmoner emboli geçirmiş hastalarda ise 2,0-3,0 arasında tutulması önerilmektedir (Alışır, 2013).

Varfarinin Tarihçesi

Varfarin, *Melilotus officinalis* (L.) Pallas'tan izole edilen kumarin türevi bir bileşik dikumarolden (bisdidroksikumarin) türetilmiştir. 1939 yılında *M. officinalis* yiyen sığırlarda ölümcül kanamaların görülmesi üzerine bir grup araştırmacı bitkiden dikumarol izole edip bileşiğin aktif hemorajik ajan olduğunu tanımlamışlardır. Bu keşfin ardından, başta varfarin olmak üzere pek çok antikoagülan ilaç kumarin halkasından hareketle sentezlenmiştir. Varfarin başlangıçta insan-

lar üzerinde toksik etkileri bulunduğu düşüncesiyle sadece rodentisit olarak kullanılmış, daha sonra bir Amerikan askerinin varfarin kullanarak intihar girişiminden sağ kurtulduğu gözlemlendikten sonra tromboembolik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnsanlarda kullanımı için Coumadin* isimindeki ticari preparatı 1954 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Leite, 2016).

Varfarinin etki mekanizması

Varfarin, karaciğer tarafından biyolojik olarak inaktif formlarında sentezlenen pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X üzerindeki glutamat kalıntılarının gama karboksilasyonu için gerekli kofaktör K vitamini, epoksit formuna dönüştüren epoksit redüktaz enzimini bloke edip K vitamini ve 2,3 epoksidinin (vitamin K epoksit) dönüşümünü engelleyerek anti-koagülan etki gösterir. Sonuçta, vitamene bağlı proteinlerin terminal bölgelerinin gama karboksilasyonu bloke edilir ve pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un azalmasına yol açar. Ayrıca antikoagülan proteinler olan protein C, S ve Z'yi de inhibe eder (Orta-Kılıçkesmez ve Ökçün, 2010; McEwen, 2015; Leite, 2016).

Varfarinin metabolizması

Varfarin, R- ve S- varfarin olmak üzere iki enantiyomerden oluşan rasemik bir karışımdır. S-varfarinin, R-varfarinden beş kat daha aktif olduğu ve antikoagülan etkiden sorumlu başlıca enantiyomer olduğu gösterilmiştir. Varfarin, gastrointestinal sistemden hızla emilir, yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve 90 dakika sonra plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. Rasemik karışımın yarılanma ömrü 36-42 saattir. Karaciğerde R-varfarin CYP1A2 ile 6- ve 8-hidroksivarfarin, CYP3A4 ile 10-hidroksivarfarine; S-varfarin ise esas olarak CYP2C9 ile 7-hidroksivarfarine metabolize edilir ve metabolitler idrar ve dışkı ile atılır. Varfarinin antikoagülan etkinliği, temel olarak S-varfarinin CYP2C9 yoluyla metabolizması ile ortaya çıkar (Jarvis, 2010; Milić, 2014; Leite, 2016).

Varfarinle etkileşime giren bitkiler

Varfarinin birçok ilaç, bitkisel ürün ve gıda ile etkileşim potansiyeli bulunmaktadır (Milić, 2014). Klinik vakalardaki bitki-ilaç etkileşimleri üzerine yapılan bir literatür araştırması, varfarinin toplam 133 etkileşim vakasının 34'ünü oluşturduğunu ve en sık bitki-ilaç etkileşimine neden olan ilaç olduğunu ortaya koymuştur (Gohil ve Patel, 2007). Antiplatelet veya antikoagülan tedavi alan hastalar üzerinde gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada ise 250 hastanın %42,4'ünün (n=106) bitkisel bir ürün kullandığı, en çok kullanılan bitkisel ürünlerin tedavide kullanılan ilaçlarla etkileştiği düşünülen *P. ginseng*, *A. sativum* ve *G. biloba* olduğu bildirilmiştir (Saw, 2006). Varfarin ile birlikte kullanıldığında *A. sativum* (sarımsak, garlic), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (çay, tea), *G. biloba* (ginkgo, japon eriği), *P. ginseng* (ginseng, Korean ginseng), *Glycyrrhiza* sp. (meyan kökü, licorice), *H. perforatum* (sarı kantaron, St John's Wort), *Punica granatum* L. (nar, pomegranate), *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danşen), *Vaccinium macrocarpon* (Aiton) Raf (turna yemişi, cranberry), *Zingiber officinale* Roscoe (zencefil, ginger) ve kumarin içeren bitkilerin (örneğin *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Matricaria recutita* L., *Peumus boldus* (Molina) Looser, *M. officinalis* (L.) Pall) en fazla etkileşime neden olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada literatürde bulunan varfarin-bitki etkileşmesine ait vaka raporları ele alınmış, hasta tarafından kullanılan bitki/bitkisel ürün, hastanın varfarin dışında kullandığı ilaçlar ve etkileşimle ilgili ortaya çıkan klinik belirtiler derlenerek Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmanın devamında varfarinle etkileşim mekanizmasının ortaya konulabilmesi için bitkilerle yapılan *in vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalar taranmıştır. Söz konusu bitkilerle ilgili bulunan tüm çalışmalar, bitkisel ürün, dozu, kullanım süresi, çalışma tipi, varfarin dozu ve elde edilen sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Varfarin-bitki etkileşmesiyle ilgili vaka raporları

Bitkinin Latince ismi (Yaygın isimleri)	Hastanın Öyküsü	Varfarin Dışında Kullanılan Diğer İlaçlar	Etkileşime Dair Bulgular	Kaynak
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels (Melekotu, Dong Quai)	K ^a (46), AF ^b , romatizmal kalp hastalığı, felç	Digoksin, furosemit	INR ^c ↑ (6,29), PT ^f uzaması (27 sn)	Page ve Lawrence, 1999
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Çay, Tea)	E ^d (44), Marfan sendromu, HT ^e , aort pozisyonunda St Jude tipi kapak değişimi	Lisinopril, K vitamini içermeyen multivitamin	INR↓ (1,14)	Taylor ve Wilt, 1999
	K (67), AF, iskemik atak	-	INR↓	Parker, 2009
<i>Citrus paradisi</i> Macfad. (Greyfurt, Grapefruit)	E (64), AF	-	INR↑ (6,29)	Bartle, 1999
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Soya, Soy Milk)	E (70), HT, AF, MI ^f , koroner arter hastalığı, GÖR ^g , anksiyete	Digoksin, atenolol, lansoprazol, lorazepam	INR ↓ (1,6)	Cambria-Kiely, 2002
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Meyan, Licorice)	K (80), AF	-	INR↑ (5,5), hematokrit↓ (14), baş dönmesi, senkop	Liu, 2010
<i>Hypericum perforatum</i> L. (Sarı kantaron, St. John's Wort)	K (79), E (65), E (76), K (61), K (84), K (56), E (85)	-	INR ↓	Yue, 2000
	E (85), HT, MI, AF	-	INR↑ (6,2) hematemez, melena	Uygur-Bayramiçli, 2011
<i>Lycium barbarum</i> L. (Kurt üzümü, Gojiberry)	K (61), HT, AF, triküspit yetmezliği, hiperkolesterolemi,	Benazepril, atenolol, digoksin, fluvastatin	INR ↑ (4,1)	Lam, 2001
	K (80), HT, AF, DM ^g , akut beyin hasarı	Nifedipin, glibenklamit, metformin, lorazepam, irbesartan	INR ↑ (4,97; 3,86 olmak üzere farklı zaman aralıklarında iki kere artış)	Leung, 2008
	K (71), HT, DM, astım, artrit, sol diz artroplastisi	Ezetimib, lisinopril, famotidin, meklizin, alprazolam, difenhidramin	Ekimoz, burun kanaması, hematokazi, INR ↑, PT↑ (>120 sn)	Rivera, 2012
	E (65), protez kalp kapak replasmanı	-	Makroskopik hematüri, idrarda kırmızı kan hücreleri sayısı↑, INR ↑ (3,84)	Zhang, 2015
<i>Matricaria chamomilla</i> L. (Tıbbi papatya, German Camomile)	K (70), AF, mekanik mitral kapak yerleşimi	Amiodaron, digoksin, levotiroksin, alendronat, metoprolol, kalsiyum, vitamin D	Perineal bölgesinde, karnının altında ve sol kalçasında bilateral ödem, ekimoz, INR↑ (7,9), pelvis, sol obturator internus kası ve bilateral rectus kaslarında retroperitoneal hematom	Segal ve Pilote, 2006
<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall. (Sarı taşyoncası, Yellow sweet clover)	K (25), bel ve baş ağrısı için aspirin alınmasına bağlı gastrit	Propoksifen napsilat, asetaminofen, karizoprodol, multivitaminler, A, B, C vitaminleri, bromelain	Menometroraji, epistaksis, melena, PT↑ (53,4 sn), aPTT ^h ↑ (68,2 sn)	Hogan, 1983

<i>Mentha piperita</i> L. (Nane, Peppermint)	E (57), HT, AF, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, BPH	Lansoprazol, loratadin, spironolakton, simvastatin, terazosin, atenolol, flutikazon burun spreyi, lisinopril, sürekli salımlı nifedipin, nefazodon, aspirin, <i>Gen-teal</i> [®] oftalmik jel, nitrogliserin	INR↓ (1,45)	Kassebaum, 2005
	K (21), mitral ve aort kapak değişimi	-	INR ↓ (1,83), dispne, hemoptizi	Moeinipour, 2017
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (Kore/ Asya ginsengi, Ginseng)	E (47), HT, aort pozisyonunda St Jude tipi mekanik kalp kapakçığı değişimi, anjina, osteoartrit	Diltiazem HCl, nitrogliserin, salisilat	INR ↓ (1,5)	Janetzky ve Morreale, 1997
	E (58), aort kapak değişimi, aort kapak endokarditi, tip II DM	-	INR↓ (1,4)	Rosado, 2003
	E (75), aort kapak replasmanı	-	INR↑ (7,15)	Turfan, 2012
	(71), AF, koroner arter hastalığı	-	INR ↑ (9,3)	Turfan, 2012
<i>Peumus boldus</i> (Molina) Looser (Boldo) ve <i>Trigonella foenum graecum</i> L. (Çemen, (Fenugreek)	K (67), HT, AF	Metoprolol	INR ↑ (3,4 ve 3,1)	Lambert ve Cormier, 2001
<i>Punica granatum</i> L. (Nar, Pomagranate)	K (64), HT, hiperlipidemi, tekrarlayan derin ven trombozu, pulmoner emboli	Triamteren- hidroklorotiyazit, benazepril-amlodipin, metoprolol süksinat, simvastatin, kalsiyum karbonat, balık yağları, folik asit, multivitamin	INR ↑	Komperda, 2009
	E (54), AF	-	INR ↑ (12,9), aPTT↑ (44,5 sn), PT↑ (120,2 sn)	Çelik, 2014
	K (37), mitral kapak replasmanı	-	INR ↑ (14), kas içi hematom	Jarvis, 2010
<i>Salvia multiorrhiza</i> Bunge (Çin adaçayı, Danşen)	E (62), romatizmal mitral yetersizliği, mitral kapak replasmanı	Digoksin, kaptopril, furosemit	INR↑ (>8,4), aPTT↑ (>120 s), Hb↓ (7,6 g/dl)	Izzat, 1998
	E (66), AF, mide kanseri, romatizmal mitral darlığı, serebral emboli	Digoksin, propranolol	Melena, INR↑ (>5,5), aPTT↑ (43,7 sn), Hb↓ (7.6 g/dl)	Tam, 1995
	K (48), AF, mitral stenoz, romatizmal kalp hastalığı, perkütan transvenöz mitral valvüloplasti	Furosemit, digoksin	Düşük serum demir düzeyi ie birlikte mikrositik anemi, hipokromik, kanama, INR↑ (>5,62), PT↑ (>60 s), aPTT↑ (>120 s)	Yu, 1997
<i>Serenoa repens</i> (W.Bartram) Small (Cüce palmye, Saw palmetto)	E (53), serebral kanama	-	Kanama süresi ↑ (21 dk)	Cheema, 2001

<i>Vaccinium macrocarpon</i> (Aiton) Raf (Turna yemişi, Cranberry)	E (70)	Digoksin, fenitoin	INR↑ (> 50), gastrointestinal ve perikardiyal kanama sonucu ölüm	Suvarna, 2003
	E (71), inme profilaksisi, kronik bronşit, çekumda arteriovenöz malformasyon, sigmoid kolonda divertikül, kronik bronşit	Gatifloksasin	Hb 8,8 g/dl ↓, INR↑ (>18), PT↑ (> 120 sn), hemoptizi, hematokezi	Rindone ve Murphy, 2005
	E (78), AF, mitral kapak yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alerjik rinit, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon	İzosorbit mononitrat, digoksin, flunisolit loratadin	INR↑ (6,45)	Paeng, 2007
	E, intraserebral felç, göğüs enfeksiyonu	Fenitoin, digoksin, sefaleksim kürü	Melena, INR ↑ (> 15), perikart kesesi ve bağırsaklarda ölümcül kanama	Griffiths, 2008
	E (75), HT, AF, hiperlipidemi, B12 vitamini eksikliği, beyin kanaması, GÖR	Kalsiyum karbonat, kolekalsiferol, siyanokobalamin, digoksin, metoprolol tartarat, simvastatin, furosemit	INR ↑ (4,8)	Mergenhagen, 2008
	K (46), mitral kapak replasmanı, evre 1 sarkoidoz, uterin fibroidler, anemi, kardiyomiyopati, depresyon	Asetaminofen	INR ↑ (4,6 ve 6,5)	Hamann, 2011
	E (64), AF, tip II DM, konjestif kalp yetmezliği, kronik ağrı	Kaptopril, furosemit, gabapentin, pravastatin, metoprolol, sertraline, hidrokodon/asetaminofen	INR ↑ (5,5)	Roberts ve Flanagan, 2011
	K (85), pulmoner HT, AF, kronik kalp yetmezliği, hafif mitral ve triküspit kapak hastalığı	Lisinopril, hidroklorotiyazit, metoprolol süksinat digoksin, Naja Tripudia 1M ve <i>Cactus Grandiflorus</i> [®] 1M granül ismindeki homeopatik ilaçlar	INR ↑ (5,1 ve 7,1)	Haber, 2012
<i>Vaccinium myrtillus</i> L. (Yaban mersini, Bilberry)	E (77), HT, AF, inme	Metoprolol, simvastatin, ramipril, B12 vitamini, tamsulosin	INR ↑ (15) rektum kanaması, baş dönmesi	Aktaş, 2011
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zencefil, Ginger)	K (70), derin ven trombozu, obstrüktif uyku apnesi, osteopeni, huzursuz bacak sendromu, serebral vasküler hastalık	Klonazepam, metoprolol süksinat, paroksetin, fenitoin, rosuvastatin	INR ↑ (8,0)	Rubin, 2019
	K (76), HT, AF, osteoartrit, gastropati	Hidroklorotiyazit, asetaminofen	INR ↑ (10), hematüri, dış eti kanaması	Lesho, 2004

^aK: Kadın, ^bAF: Atriyal fibrilasyon, ^cINR: Uluslararası Düzeltme Oranı, ^dPT: Protrombin zamanı, ^eE: Erkek, ^fHT: Hipertansiyon, ^gMI: Miyokard infarktüsü, ^hGÖR: gastroözofagal reflü, ⁱDM: Diabetes mellitus, ^jaPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, ^kBPH: İyi huylu prostat hiperplazisi ^lHb: Hemoglobün, ↑: artış ↓: azalış ↔: değişmemiş

Tablo 2. Varfarin-bitki etkileşmesiyle ilgili *in vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalar

Bitkisel Ürün veya Bitkiden İzole Edilen Bileşikler	Çalışma tipi/ tasarımı	Bitkisel Ürün Dozu/Kullanım Süresi	Varfarin Dozu	Elde Edilen Bulgular	Kaynak
1,47 g/L S-allilsistein içeren <i>A. sativum</i> L. ekstresi	Pl ^a , Ç ^b , R ^c , K ^c	2x5ml, 12 hafta	İ	Kanamada artış gözlemlenmemiştir.	Macan, 2006
3,71 allisin eşdeğeri 2000 mg <i>A. sativum</i> içeren enterik kaplı tablet	A ^d , R, ÇK ^e	2x1 tb, 2 hafta	25 mg, td ^f	FKE ^g : Varfarinin farmakokinetik parametreleri ↔ FDE: Bazal INR ve AUC ^h _{INR} ↔	Mohammed-Abdul, 2008
<i>A. sinensis</i> sulu kök ekstresi	<i>in vivo</i>	2x2 g/kg ekstre, 3 gün	2 mg/kg sc, td 0,6 mg/kg sc, 3 gün	FDE: (Potansiyalizm) PT ↔ PT ↑ (2 gün sonra)	Lo, 1995
<i>C. paradisi</i> (meyve suyu)	A, K	3x8 oz (240 ml), 1 hafta	İ	PT ↔, INR ↔	Sullivan, 1998
<i>Curcuma longa</i> L. (zerdeçal) (Bitkiden izole edilen kurkumin)	<i>in vivo</i>	25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg süspansiyon, 7 gün	0,2 mg/kg, intragastrik	FKE: PT ve t _{1/2} ⁱ ↔ 100 mg/kg'da AUC ve C _{max} ^k ↑ P-gp ^l inhibisyonu	Liu, 2013
<i>Ginkgo biloba</i> içeren tablet	R, A, KS ^m , K	3x2 tb, 1 hafta	25 mg rasemik varfarin, td	FKE: R- ve S- varfarinin farmakokinetik parametreleri ↔ S-7 hidroksivarfarin üriner atılımı ve protein bağlanması ↔ FDE: INR ve trombosit agregasyonu üzerinde etkisi yoktur.	Jiang, 2005
<i>G. biloba</i> içeren tablet	R, Ç, Pl, KS, K	1x100 mg, 4 hafta	Titre edilmiş varfarin	INR ↔	Engelsen, 2002
<i>G. biloba</i> ekstresi ve bileşenleri	<i>in vivo</i>	10, 100 ve 1000 mg/kg, 1,4, 14, 140 mg/kg ginkgolit B, 4,2 mg bilobalit, 5 gün	1,5 mg/kg rasemik varfarin	PT, aPTT, FIB ⁿ , TTO ^o ↔ 100 mg/kg ekstre ve 4,2 mg/kg bilobalit varfarinin antikoagülan etkisini ve kanama hacmini ↓	Taki, 2012
Ginkgolit A, B, C ve bilobalit	<i>in vivo</i>	1x10 mg/kg, 5 gün,	0,75 mg R- ve S- varfarin	Bilobalitte en yüksek olmak üzere CYP enzim induksiyonu	
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (meyan) sulu ve etanolik ekstresi	<i>in vivo</i>	1x900 mg/kg, 6 gün	2 mg/kg iv, td	FKE: Varfarin metabolizması ↑ PXR ^p aktivasyonu dolayısıyla CYP2C9 induksiyonu t _{1/2} ^q ve AUC ↓	Mu, 2006
Her bir tableti 1 g <i>Hypericum perforatum</i> çiçekli başı, 0,825 mg hiperisin ve 12,5 mg hiperforin eşdeğer standart kuru ekstre içeren tablet	R, A, ÇK	3x1 tb, 2 hafta	25 mg, td	FKE: AUC ve t _{1/2} ^r ↓ Varfarinin CL ^s ↑	Jiang, 2004
<i>L. barbarum</i>	<i>in vitro</i>	5 g meyve (infüzyon)	2, 6, 10, 18 µM S- varfarin	CYP2C9 zayıf inhibisyonu	Lam, 2001
0,5 g ham droğa eşdeğer <i>P. ginseng</i> dekoksasyonu	<i>in vitro</i>	2x2 g/kg, 5 gün	2 mg/kg, td 0,2mg/kg, 6 gün	Varfarinin FK (C _{max} ^t , t _{max} ^t , Vd ^s , t _{1/2} ^t , CL, AUC) ve FD (PT ₀ ^u , PT _{max} ^u , t _{max} ^u , AUC) parametrelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.	Zhu, 1999

Ginsenoit Rg1, Re, Rb1 ve Rd olmak üzere en az dört aktif bileşen içeren <i>P. ginseng</i> ekstresi	<i>in vivo</i>	30, 100, 300 mg/kg	0,4 mg/kg	FKE, FDE: INR↓, Doz ve süreye bağlı olarak metabolit (7OH-varfarin) miktarı↑, pıhtılaşma faktörü II, VII, protein Z ↑, CYP2C9 ve 3A4 ↑	Dong, 2017	
			1 mg/kg, td	Varfarin AUC↓		
Her bir kapsülü 8,93 mg ginsenoit Rg1 ve 0,5 g köke eşdeğer <i>P. ginseng</i> ekstresi içeren preparat	R, A, ÇK	3x2 kapsül, 1 hafta	25 mg, td	Varfarinin FK ve FD özelliklerini etkilememiştir.	Jiang, 2004	
<i>P. ginseng</i> su ekstresi	R, A, K	3x0,5 g, 2 hafta	İlk 7 gün 2 mg, ikinci 7 gün 5 mg	Varfarinin FK ve FD özellikleri ginseng ile ilişkili olarak değişmemiştir.	Lee, 2008	
<i>P. ginseng</i> su ekstresi	P, R, Ç, ÇK	1 g, 6 hafta	Belirtilmemiş	INR↓ (Anlamlı bulunmamıştır.)	Lee, 2010	
<i>Pelargonium sidoides</i> DC.- standart sulu etanolik kök ekstresi- EPs' 7630	<i>in vivo</i>	500 mg/kg, 2 hafta,	0,2 mg/kg, td, (15. gün)	TPT [†] , PTPT [†] , TT [†] ↔ Etkileşim yoktur	Koch ve Biber, 2007	
%40 elajik asit içeren standardize <i>P. granatum</i> kabuk ekstresi	<i>in vivo</i>	100 mg/kg,	0,5 mg/kg	FKE: Varfarinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir değişiklik yoktur. FDE: PT ve INR ↑	Alnaqeeb, 2019	
<i>P. granatum</i> kabuk ekstresinin işaretleyici bileşeni elajik asit	<i>in vivo</i>	40 mg/kg	0,5 mg/kg	FKE: Varfarinin C _{max} ↑ FDE: PT ve INR ↑		
%40 elajik asit içeren standardize <i>P. granatum</i> kabuk ekstresi	<i>in vitro</i>	120 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 üzerinde etkisi yoktur.		
<i>P. granatum</i> kabuk ekstresinin işaretleyici bileşeni elajik asit	<i>in vitro</i>	48 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu		
%5 kersetin içeren standardize <i>Psidium guava</i> L. yaprak ekstresi	<i>in vivo</i>	250 mg/kg	0,5 mg/kg	FKE: Cmax ve AUC ↑ CL ↓ FDE: PT ve INR ↑		
<i>P. guava</i> yaprak ekstresinin işaretleyici bileşeni kersetin	<i>in vivo</i>	12,75 mg/kg	0,5 mg/kg	FKE: Varfarinin Cmax ↑ Diğer parametreler üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. FDE: PT ve INR ↑		
%5 kersetin içeren standardize <i>P. guava</i> yaprak ekstresi	<i>in vitro</i>	294 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C8 aktivitesini ↓, CYP2C9 ve CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu		
<i>P. guava</i> yaprak ekstresinin işaretleyici bileşeni kersetin	<i>in vitro</i>	15 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu		
<i>Rhodiola rosea</i> L. (altın kök) standart ekstresi (SHR-5: %2,5 rodyumioit (salidrozit), %3,9 rosavin ve %0,8 tirozol)	<i>in vivo</i>	50 mg/kg, 3 gün	2 mg/kg günde 2 kez, 3 gün	İlk 8 saat içinde Cmax ↑ Diğer FK ve koagülasyon parametrelerinde anlamlı değişiklik yoktur.		Panossian, 2008
<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i>	2x 5g/kg i.p, 3 gün	td, oral, 2 mg/kg	FKE: Ka ^ü , Vd, t _{1/2} ↓ C _{max} , t _{max} , AUC _{0→48h} , plazma varfarin konsantrasyonu ↑ AUC _{0→∞} , CL ↔ FDE: PT, PTmax ve AUC _{0→4h} ↑		Lo, 1992

<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i> / kararlı durum çalışması	2x 2g/kg <i>i.p.</i> , 3 gün	oral, 0,2 mg/kg	FKE: R- ve S- varfarinin plazma konsantrasyonu↑ FDE: PT↑	Chan, 1995
<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i> / td çalışması	2x 5g/kg <i>i.p.</i> , 3 gün	td, oral, 2 mg/kg	FKE: R- ve S- varfarinin plazma konsantrasyonu, Ka, toplam AUC değeri, $t_{1/2}$ ↑ Vd, CL ↓	
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat ekstresi	<i>in vitro</i>	0,5-2 mg/ml	35 µM	Doza bağlı olarak 4'-hidroksi, 6-hidroksi ve 7-hidroksi oluşumu ↓ (varfarin hidroksilasyonunun inhibisyonu)	Wu ve Yeung, 2010
Tanşinonlar	<i>in vitro</i>	5-80 µg/ml	35 µM		
<i>S. miltiorrhiza</i> su fraksiyonu	<i>in vitro</i>	0,5-2 mg/ml	35 µM	Varfarin hidroksilasyonu üzerinde etkisi yoktur.	
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat fraksiyonu	<i>in vivo</i>	50 ve 200 mg/kg, tek doz	td, oral, 2 mg/kg	Varfarinin C_{max} ↓, t_{max} ↑	
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat fraksiyonu	<i>in vivo</i>	1x 50 ve 200 mg/kg, 3 gün	td, oral, 2 mg/kg	Varfarinin C_{max} ↓, t_{max} ↑ 4'-hidroksi ve 7-hidroksivarfarinin AUC değeri ↓	
<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i>	5 g/kg, 3 gün	ı	CYP450 ve sitokrom <i>b5</i> içeriği, NADPH-P450 redüktaz, MROD*, varfarin 7-hidroksilasyon aktivitesi üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.	Kuo, 2006
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat ekstresi	<i>in vivo</i>	0,5, 1 ve 3 g/kg/gün, 5 gün	ı	CYP450 ve sitokrom <i>b5</i> içeriği ↑ NADPH-P450 redüktaz ↔ MROD aktivitesi ↑ Varfarin 7-hidroksilasyon aktivitesi ↑	
<i>S. miltiorrhiza</i> içeren farmasötik ürün	<i>in vivo</i>	3 ve 5 g/kg/gün, 5 gün	ı	CYP450 ve sitokrom <i>b5</i> içeriği, NADPH-P450 redüktaz, varfarin 7-hidroksilasyon aktivitesi üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. MROD aktivitesi ↑	
Tanşinon IIA	<i>in vivo</i>	3 g/kg etil asetat ve 5 g/kg farmasötik ürüne eşdeğer sırasıyla 40 ve 0,15 mg/kg, 5 gün	ı	Mikrozomal protein ve toplam P450 içeriğinde anlamlı bir değişiklik yoktur. 0,15 mg/kg dozda MROD aktivitesi↔ 40 mg/kg dozda MROD aktivitesi↑	
<i>S. miltiorrhiza</i> içeren ticari ürün	<i>in vivo</i>	2x50 ve 2x250 mg/kg, 7 gün	1x1,0 mg/kg, 7 gün	Varfarinin FK ve FD parametrelerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Chu, 2011
<i>S. miltiorrhiza</i> içeren ticari ürün	K	3x10 damla, 4 hafta	Titre edilmiş varfarin dozu	Varfarinin FK, PT, aPTT, TT, FIB ve INR değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Lv, 2017
<i>S. miltiorrhiza</i> ve <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi sulu ekstresi içeren ürün	<i>in vivo</i>	2x0,15 g/kg, 5 gün	1x0,2 mg/kg, 5 gün	FKE: R ve S varfarinin C_{max} ↓, $AUC_{0-∞}$ ↑, t_{max} ↔ Danşensu'nun C_{max} ve $AUC_{0-∞}$ değeri ↑; t_{max} ve $t_{1/2}$ ↔ FDE: Varfarinin PT ↓ Danşensu'nun PT ↔	Zhou, 2012
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Meryemana diken) ve silibinin	<i>in vitro</i>	3,7; 11,1; 33,3; 100 ve 300 µM	0,3; 1, 3, 10 µM	CYP2C9 ve 3A4'ü inhibe ederek (minör) varfarinin kan konsantrasyonunu artırabilir.	Beckmann-Knopp, 2000
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	R, Ç, ÇK, İki fazlı	1x250 ml, 7 gün	Titre edilmiş varfarin	INR değerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Li, 2006

<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	R, ÇK	3x200 ml, 10 gün	10 mg rasemik varfarin	FKE: R varfarinin C_{max} , t_{max} , $AUC_{0\rightarrow\infty}$ ve $t_{1/2}$ ↔ S- varfarinin AUC ve $t_{1/2}$ değerleri↓, C_{max} ve t_{max} ↔ FDE: Varfarinin (AUE) ₀₋₁₆₈ , E_{max} 'ı değişmemiştir. INR değerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Lilja, 2007
57 g <i>V. macrocarpon</i> meyvesine eşdeğer 500 mg turna yemişi meyve suyu içeren kapsül	R, A, ÇK	3x2 kapsül, 2 hafta	td, 25 mg	FKE: Rasemik varfarinin farmakokinetik parametreleri ↔ S- ve R- varfarinin farmakokinetik özelliklerini ve proteinlere bağlanmasını ↔ FDE: Bazal INR ↔ AUC_{INR} ↑, faktör II, VII, X'in pıhtılaşma aktivitesi ↓	Mohammed-Abdul, 2008
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu içeren beş farklı ürün (A, B, C, D, E)	<i>in vitro</i>	%0,05, %0,2 ve %0,5 h/h	4 µM	Yalnızca bir tanesi (E) doza bağlı olarak S- varfarin- 7- hidroksilasyonu ↓ (CYP2C9 inhibisyonu)	Ngo, 2010
Meyve sularından türetilen hekzan, kloroform, bütanol, suda çözünür fraksiyon	<i>in vitro</i>	10 ve 50 µg/ml	4 µM	En güçlü kloroform fraksiyonu olmak üzere meyvesuyu E'nin tüm fraksiyonları ve diğer meyvesularının kloroform fraksiyonu CYP2C9 inhibisyonu yapmıştır.	Ngo, 2010
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	P, R, A, ÇK	3x240 ml	10 mg	R- ve S- varfarinin sistemik etkisini yavaşlatmıştır. C_{max} ↓, t_{max} ↑, CL/F ^y , $AUC_{0\rightarrow\infty}$, $t_{1/2}$ ↔	
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	P, A, K	2 x 240 ml, 1 hafta	Titre edilmiş varfarin dozu	PT ↔	Mellen, 2010
<i>Z. officinale</i> rizomlarından hazırlanan standardize etanolik ekstre EV.EXT™	<i>in vivo</i>	100 mg/kg	1. gün 0,5 mg/kg, 24. gün 0,25 mg/kg	Varfarinle birlikte alındığında koagülasyonda değişiklik görülmemiştir.	Weidner ve Sigwar t, 2000
0,4 g <i>Z. officinale</i> rizom tozuna eşdeğer ekstre içeren kapsüller	R, A, ÇK	3x1 kapsül, 2 hafta	25 mg, td	Zencefil varfarinin FK ve FD özelliklerini etkilememiştir.	Jiang, 2005
<i>Z. officinale</i>	P, UK ^z	İ	İ	Kanama için istatistiksel olarak önemli bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.	Shalansky, 2007

^aPl: Plasebo, ^bÇ: Çift körlü, ^cR: Randomize kontrollü tasarım, ^eK: Klinik çalışma, ^dA: Açık etiketli, ^eÇK: Çapraz klinik çalışma, ^ftd: tek doz, ^gFKE: Farmakokinetik etkileşim, ^hFDE: Farmakodinamik etkileşim, ⁱAUC: Eğri altında kalan alan, ^j $t_{1/2}$: yarılanma ömrü, ^k C_{max} : Maksimum ilaç konsantrasyonu, ^lP-gp: P glikoprotein, ^mKS: Kesitsel tasarım, ⁿFIB: Fibrinojen, ^oTTO: Trombotest, ^pPXR: Pregnan X reseptör, ^qCL: Klerens, ^rVd: Sanal dağılım hacmi, ^sTPT: Tromboplastin zamanı, ^tPTPT: partiyel tromboplastin zamanı, ^uTT: trombin zamanı, ^vKa: absorpsiyon sabiti, ^wMROD: Metoksirezorufin O-demetilaz, ^yCL/F: toplam vücut klerensi, ^zUK: Uzunlamasına klinik çalışma, ↔: Değişmemiş İ: Belirtilmemiş

***Allium sativum* L.**

Gıda olarak kullanılan ve besin değeri yüksek olan sarımsağın başlıca bileşenleri alliin, allisin, ajoen, diallil sülfid ve türevleri, allil metil sülfid, S-propil-sistein-sülfoksit allisin ve S-metil sistein-sülfoksit gibi kükürtlü bileşiklerdir (Batiha, 2020). Sarımsak tüketiminin varfarin kullanan hastalarda INR artışına yol açtığı ve kanamayı artırabileceği vaka raporlarında belirtilmiştir. Bir hastada 8 hafta boyunca sarımsak içeren bir preparatın günlük kullanımı sonucu hematüri geliştiği ve INR değerinin 2 katından fazla arttığı gözlemlenmiş, ürün kullanımı kesildiğinde ise mevcut durumun düzeldiği bildirilmiştir. Benzer şekilde başka bir hastada INR değerinin sarımsak içeren preparatın günde altı tablet kullanılmasıyla iki katından fazla arttığı bildirilmiştir (Williamson, 2009). Literatürde sarımsak kullanımı ile ilişkilendirilmiş kanama bozukluklarını içeren başka vaka raporları da bulunmaktadır. 87 yaşında erkek hastada günlük yaklaşık 2 grama eşdeğer ortalama dört diş sarımsak tüketimini takiben spinal epidural hematoma; operasyon öncesi yüksek miktarda sarımsak tüketen mamoplasti geçiren 32 yaşındaki hastada postoperatif hematoma ve uzun yıllar sarımsak içeren tabletleri tüketen transüretal prostat rezeksiyonu uygulanan 72 yaşındaki hastada rezeksiyon bölgesinde hemostaz geliştiği ve postoperatif kanama görüldüğü bildirilmiştir (Rosa, 1990; Burnham, 1995; German, 1995). Varfarin-sarımsak etkileşimini değerlendiren klinik çalışmalardan elde edilen bulgular vaka raporlarını desteklemektedir (Tablo 2). Bununla birlikte, sarımsağın antiplatelet etki gösterdiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Serebrovasküler risk faktörleri ve artan platelet agregasyonu olan 60 gönüllü denek üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada ise 4 hafta boyunca günlük 800 mg toz içeren sarımsak tabletleri uygulandığında dolaşımdaki platelet agregatlarının oranının ve spontan platelet agregasyonunun anlamlı derecede azaltıldığı tespit edilmiştir (Kiesewetter, 1993). Yapılan çalışmalarda sarımsak ekstralarının ve izole edilen bileşiklerinin CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ü kompetitif bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Ho, 2010). Ayrıca

ekstrelerin P-glikoprotein (P-gp) ile etkileşim gösterdiği saptanmıştır (Foster, 2001).

***Camellia sinensis* L.**

Çay, 5000 yıllık bir geçmişe sahip, dünya çapında sudan sonra en çok tüketilen içecek olup, Dünya Çay Komitesi'nin raporuna göre yıllık kişi başına 3,5 kg ve toplam 260.000 ton seviyesi ile Türkiye çay tüketiminde dünyada ilk sırada yer almaktadır (Oliveira, 2016). Çayın üretim şekillerine göre yeşil, siyah, beyaz çay ve oolong çayı gibi farklı tipleri bulunmaktadır ve fitokimyasal bileşimi üretim yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Fermente edilmeyen yeşil çayda metilksantinler (kafein, teofilin, teobromin), kateşinler [(-)-epikateşin, (-)-epikateşin-3-O-gallat, (-)-epigallokateşin ve (-)-epigallokateşin-3-O-gallat], fenolik asitler (klorojenik asit, gallik asit), aminoasitler (teanin), vitaminler, proantosiyanidinler gibi bileşikler bulunmaktadır (Bakar ve Ekşi, 2017). Fermentasyon işlemi ile kateşinler, teaflavinler ve tearubiginlere dönüşmekte ve çayın rengi koyulaşmaktadır (Naveed, 2018). Çayın biyolojik aktivitesinden sorumlu temel bileşeni polifenollerdir. Çay ve kimyasal bileşenleri, özellikle polifenoller anti kanser, antioksidan, antikardiovasküler ve antimikrobiyal aktiviteler gibi potansiyel etkileri dolayısıyla son yıllarda ilgi çekmektedir (Oliveira, 2016). Çay ve varfarinin etkileşimini gösteren vaka örnekleri bulunmaktadır. Her gün siyah çay içen ve varfarin kullanan hastanın 1,7-2,7 arasında değişen INR değerinin çay içmeyi bıraktıktan sonra 5'e yükseldiği bildirilmiştir. Bunun üzerine varfarin dozu düşürülen hastanın INR değerinin normal aralığa geldiği bildirilmiştir (Parker, 2009). Siyah çayın kurutulmuş yaprağı 262 µg/100 g, demlenmiş çayın ise 0,05 µg/100 g kadar K vitamini içerdiği saptanmıştır. Aynı değerler yeşil çay için sırasıyla 1428 µg/100 g ve 0,03 µg/100 g'dır (Booth, 1993). Yeşil çay ve siyah çay K vitamini içerdiği için varfarinin antikoagülan etkisini azaltmaktadır (Izzo, 2012). Yeşil çay kateşinlerinin antiplatelet etkinliğinin incelendiği bir çalışmada bu etkinin tromboksan A₂ sentaz inhibisyonuyla tromboksan A₂ oluşumunun inhibe edilmesinden kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (Son, 2004).

***Ginkgo biloba* L.**

Yaprakların başlıca bileşenleri trilaktonik diterpenler (ginkgolit A, B, C, J), seskiterpen yapısındaki bilabolitler, flavonoidler ve proantosiyantinlerdir. Bitki, serebrovasküler bozukluklarda baş dönmesi ve kulak çınlaması gibi semptomların iyileştirilmesi, kognitif bozuklukların giderilmesi ve Alzheimer tipi demansın tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkinin ülkemizde ve dünyada çok sayıda preparatı bulunmaktadır (Eisvand, 2020). Ülkemizde beşeri ilaç kapsamında Tebokan®, Bilokan®, Tanakan®, Gingobil®, Megingo® ve Ginkorem® gibi ürünleri ve Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün (GBTÜ) kapsamında Serebil® 40 mg tablet, Serebil Special® 80 mg tablet, Serebil® oral damla, Gingus İntens® 120 mg tablet isimlerinde preparatları bulunmaktadır (RxMediaPharma®2020). Bu ürünler bitkinin yapraklarından hazırlanan ve %22-27 flavonol glikozitleri, %5-7 terpen laktonları (ginkgolitler) içerecek şekilde standardize edilmiş EGb 761 (*Extractum Ginkgo bilobae* 761) olarak adlandırılan ekstreyi içermektedir (Demirezer, 2014). Literatürde 78 yaşında demansı olan bir kadın hastada varfarin ve *Ginkgo*'nun eşzamanlı kullanımı sonucunda intraserebral hemoraji geliştiği bildirilmiştir (Matthews,1998). *Ginkgo*'nun kanama bozukluklarına yol açtığını gösteren başka vaka raporları da bulunmaktadır. Tıbbi ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 61 yaşında erkek hastada 6 aydan uzun süre günde üç-dört kez *Ginkgo* 40 mg tabletlerinin kullanılması sonucunda subaraknoid hemoraji; ara sıra asetaminofen kullanım öyküsü bulunan 3 aydır devam eden baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, diplopi şikayetleriyle hastaneye başvuran 33 yaşındaki kadında ise *Ginkgo*'nun 2 yıl boyunca 2x60 mg/gün dozda kullanımı sonucu lateral subdural hematoma; koroner bypass ve 3 yıl boyunca aspirin kullanım öyküsü olan 70 yaşındaki erkek hastada bir hafta boyunca tablet başına 40 mg konsantre (50:1) ekstre içeren *Ginkgo* tabletlerinin günde iki kez kullanımı sonucu spontan hifema geliştiği bildirilmiştir. Spontan hifema gelişen vakada aspirinle eş zamanlı *Ginkgo* kullanımının risk oluşturabileceği ortaya konulmuştur (Vale,

1998; Rosenblatt ve Mindell 1997; Rowin ve Lewis, 1996). Klinik çalışmalardaki veriler vaka raporlarını destekler nitelikte değildir (Tablo 2). Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, ekstrelerinin ve bileşimindeki ginkgolitlerin platelet aktivasyon faktörünü (PAF) inhibe ederek platelet agregasyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Koch, 2005). Yapılan çalışmalarda *Ginkgo* EGb761 ekstresinin, terpenoit ve flavonoid fraksiyonunun CYP2C9'u güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Ekstrenin CYP1A2, CYP2E1 ve CYP3A4'ü ise zayıf, flavonoid fraksiyonunun güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (Gaudineau, 2004).

***Panax ginseng* C. A. Meyer**

P. ginseng (Asya/Kore ginsengi) adaptojen ve afrodisyak etkileri nedeniyle immün sistemin uyarılmasında, diyabette, kanserde, bilişsel fonksiyonların artırılması kullanılmaktadır (Kalkan, 2017; Riaz, 2019). Bir grup saponin olan ginsenositler, panaksozitler, ginsengin başlıca fonksiyonel bileşenleridir ve çoğu biyolojik aktivitenin bu bileşenlerden kaynaklandığı belirtilmektedir (Cui, 1994; Patel ve Rauf, 2017). Varfarin ve ginsengin etkileşimini gösteren bazı vaka raporlarında *P. ginseng*'in INR'nin azalmasına neden olduğu belirtilmiştir (Tablo 1). Ülkemizde yayınlanan vaka raporlarında ise aksine *P. ginseng*, *Tribulus terrestris* ve *Avena sativa* içeren karışımı tüketen aort kapak replasmanı ve atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastaların INR değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir (Tufan, 2012). Fakat bu hastalarda kontrolsüz ve çoklu bitki kullanımı olduğu için INR değerinin yükselmesinin *P. ginseng* ile ilişkilendirilmesi kesinlik taşımamaktadır. Literatürde *P. ginseng*'in varfarin ile etkileşimini araştıran klinik çalışmalar mevcuttur. Fakat yapılan klinik çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir ve çalışmaların çoğu ginsengin varfarinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna varmıştır (Tablo 2). Yapılan *in vitro* çalışmalarda ginsengin varfarinin farmakodinamiği ve farmakokinetiğini önemli bir şekilde etkilemediği ve ginsengin K vitamini içermediği, ginsenosit Rg2, Rg3 ve proto-panakstriolün pıhtılaşma faktörü X_a'yı inhibe ettiği ve

pıhtılaşmayı önlediği bulunmuştur (Zhu, 1999; Xi-ong, 2017). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada 300 mg/kg Kore ginsengi ekstresinin pıhtılaştırıcı faktör II, VII ve protein Z'nin seviyelerini artırdığı ve CYP3A4 ve CYP2C9'un aktivitelerini artırarak varfarinin kan konsantrasyonunun azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Dong, 2017). Literatürde 72 yaşında bir kadının 200 mg ginseng içeren tablet kullanımının ardından vajinal kanama ve orta derecede östrojenik etki yaşadığı bir vaka kayıtlıdır (Greenspan, 1983).

Glycyrrhiza sp.

Glycyrrhiza uralensis, *G. glabra* ve *G. inflata* türlerinin kurutulmuş lifli kökleri ve ekstreleri eczacılık ve gıda alanında kullanılmaktadır (Başer, 2006; Pastorino, 2018; Li, 2019). Biyolojik aktiviteden triterpenik saponinler (%4-20 glisirizin, glisirizik asit, liquiritik asit, glisirtol), flavonoidler (likuiritin, likuiritigenin, glabrolit, izoflavonoidler) ve kumarinler (likumarin, likofuranokumarin, likopiranokumarin) gibi bileşikler sorumludur. Antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, hepatoprotektif ve antiviral etkileri olduğu bildirilmiştir (Asl, 2008; Alagawany, 2019). Kökün suyla kaynatılması sonucu elde edilen meyan şerbeti, serinletici ve sağlığa faydalı özelliklerinden dolayı ülkemizde çokça tüketilen bir içecektir (Başer, 2006). Meyan kökü ve varfarin etkileşimi ile ilgili bir vaka örneği ve *in vivo* çalışma bulunmaktadır. Dört gün önce yarım kilo meyan kökü yiyen hastanın belirgin şekilde artan INR'sinin bitkinin tüketimi kesildikten iki hafta sonra normal aralığa döndüğü bildirilmiştir (Liu, 2010). Glisirizinin trombin kaynaklı platelet agregasyonunu inhibe ettiği ve izolikuiritigeninin siklooksijenaz, lipoksijenaz veya peroksidaz aktivitesini inhibe ederek antiplatelet etki gösterdiği belirtilmiştir (Tawata, 1992; Mauricio, 1997).

Hypericum perforatum L.

Ülkemizde "binbirdelikotu, sarı kantaron", İngilizce'de "St. John's wort" gibi isimlerle bilinen *H. perforatum* geleneksel olarak yara ve yanıklarda yağlı maseratı halinde harici olarak, hafif-orta şiddetteki depresyonda infüzyonu şeklinde kullanılan diüretik,

antibakteriyel ve antiviral etkileri olan çok yıllık, otsu bir bitkidir (Henderson, 2002; Mennini ve Gobbi, 2004; Çırak ve Kurt, 2014). Kullanılan kısımlarında özellikle yaprak ve çiçeklerinde flavonoidler, tanenler ve proantosiyanidinler, naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin) ve açılfloroglusinoller (hiperforin) gibi bileşenler bulunur (Mennini ve Gobbi, 2004; Russo, 2014). *H. perforatum* ve varfarin arasındaki etkileşimi gösteren vaka örnekleri ve klinik çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 1 ve 2). İsveç'te 1998-1999 döneminde varfarin alırken stabil INR (2-4) değerlerine sahip olan yedi hastanın *H. perforatum* aldıklarında INR değerlerinin düştüğü (ortalama 1,5), hastalardan ikisinin varfarin dozunda %6,6 ve %15 oranında artışa gereksinim duyduğu, dört hastanın da bitkiyi almamışlarında INR değerinin normale döndüğü bildirilmiştir (Yue, 2000). Ancak ülkemizde meydana gelen bir vakada bir yıl boyunca varfarin kullanan hastanın *H. perforatum* kullanmaya başladıktan bir ay sonra üst gastrointestinal kanama geçirdiği ve INR değerinin yükseldiği kaydedilmiştir (Uygur-Bayramiçli, 2011). Yapılan klinik çalışmalar ise *H. perforatum*'un varfarinin metabolizmasını artırarak antikoagülan etkisinde azalmaya ve buna bağlı olarak INR değerinde düşmeye neden olduğunu göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalar, sarı kantaronun P-gp'i ve CYP3A4, CYP2E1 ve CYP2C19'u indüklediğini ve CYP1A2, CYP2D6 veya CYP2C9 üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir (Hennessy, 2002; Borelli ve Izzo, 2009; Russo, 2014). CYP enzimlerinin ve P-gp'inin indüklenmesine, pregnan X reseptörünün aktivasyonu yoluyla hiperforinin neden olduğu belirtilmiştir (Izzo, 2012).

Punica granatum L.

Nar meyvesi ve çeşitli kısımları alkaloid (pelletierin, izopelletierin, metil pelletierin, psödopelletierin), tanen (punikalın, punisik asit, punikalajin, gallik asit, elajik asit), flavonoid, fenolik asit, antosiyanın ve yağ asiti içermektedir. Preklinik ve klinik araştırmalar bitkinin düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu, kalp hastalığı, diyabet gibi hastalıkların tedavisine yardımcı olduğunu ortaya koymuştur (Shaygannia,

2016). Nar meyvesi ve farklı nar ürünleri (nar ekşisi, sirkesi, suyu gibi) ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde tohum yağı içeren GBTÜ kapsamında Pomme Life Omega 5[®] ve Punimin[®] isimli iki ürünü bulunmaktadır (R_xMediaPharma[®] 2020). Nar suyu ve varfarinin eşzamanlı kullanımı sonucunda INR artışıyla sonuçlanan vaka raporlarının olduğu bildirilmiştir (Tablo 1). Ülkemizde de bildirilen bir vaka raporu mevcuttur. Narın varfarinin antikoagulan etkisini artırdığı prelinik çalışmalarla desteklenmiştir (Tablo 2). Nar suyu ve varfarin arasındaki potansiyel etkileşim mekanizmasının CYP450 enzimleri üzerinde olduğu düşünülmektedir. Nar suyunun insan CYP2C9'unun güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nar suyu ve bileşenlerinin CYP3A2, CYP2B1 ve CYP1A1\2 inhibisyonu ve CYP2C11 mRNA upregülasyonuna yol açtığı saptanmıştır (Nagata, 2006; Ibrahim, 2016). Ayrıca, bazı çalışmalarda nar suyunun intestinal CYP3A enzimini inhibe ettiği böylece varfarin absorpsiyonunu artırabileceği gösterilmiştir (Çelik, 2014).

***Salvia miltiorrhiza* Bunge**

Çine özgü olan bitkinin drog olarak kullanılan kısımları kurutulmuş kök ve rizomlarıdır. Bitkinin kökleri "danşen" adı ile geleneksel Çin tıbbında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. *S. miltiorrhiza*'nın ana bileşenleri, salvianolik asit, danşensu gibi hidrofilik bileşikler ve diterpenoit yapıda tanşinon I, tanşinon II, kriptomtanşinon gibi lipofilik bileşikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bitkinin kök ekstresinin ve izole edilen bileşiklerin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Wang, 2010; Maione, 2014). Bitkinin varfarinle eşzamanlı kullanımıyla ilişkilendirilen koagülasyon testlerinde belirgin artışlarla sonuçlanan vaka raporları bulunmaktadır (Tablo 1). Yapılan prelinik çalışmalarda bitkinin, varfarinin biyoyararlanımını artırarak ve eliminasyonunu değiştirerek farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini etkilediği ortaya değiştirilmelidir (Lo, 1992; Chan, 1995). Ancak bitkinin bu etkilerini destekleyen yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Aksine bir kli-

nik çalışmada, hastalara 4 hafta boyunca günde 3 kez oral 10 damla danşen içeren bir preparat uygulanmış, sonuçta kan pıhtılaşması, PT, aPTT, TT, FIB ve INR değerlerinde anlamlı farklılıklar olmadığı bildirilmiştir (Lv, 2017). Danşen-varfarin etkileşim mekanizması bilinmemektedir. Yapılan *in vivo* bir çalışmada 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda 14 gün boyunca uygulanan ekstrenin sıçanlarda doza bağlı plazma tromboksan B₂ konsantrasyonunu azalttığı, 6-keto-prostaglandin F_{1α} konsantrasyonunu artırdığı belirlenmiş; sonuçta prostasiklin/tromboksan dengesinin düzenlenmesine etki ederek antitrombotik etki gösterdiği saptanmıştır (Tian, 2017). Başka bir çalışmada tanşinon II'nin ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu tübülün asetilasyonunu modüle ederek ve Erk-2 fosforilasyonunu inhibe ederek seçici bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Maione, 2014). Danşenin etil asetat ekstresindeki tanşinon I, tanşinon IIA ve kriptomtanşinonun sıçan karaciğer mikrozom çalışmalarında CYP1A1, CYP2C6 ve CYP2C11 aktivitelerinin aracılık ettiği sırasıyla 4', 6- ve 7-hidroksi varfarin oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Wu ve Yeung, 2010). Danşen ve tanşinon IIA'nın albümine kompetitif bir şekilde bağlanarak varfarinin proteine bağlanmasını inhibe ettiği belirlenmiş, bunun sonucunda varfarinin kan konsantrasyonunu artırabileceği ortaya konulmuştur (Ge, 2014).

***Vaccinium macrocarpon* (Aiton) Raf**

Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığının azaltılmasında ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve "turna yemişi" olarak bilinen bitki flavan-3-ol, A tip prosiyanidin, antosiyanin ve benzoik asit açısından zengin bir polifenol kaynağıdır (Blumberg, 2013). Turna yemişi ve varfarin etkileşimini ortaya koyan çeşitli vaka raporları bulunmaktadır ve bu raporlarda INR değerlerinde belirgin artışlarla birlikte, bazılarında ölümle sonuçlanan iç kanamalar olduğu bildirilmiştir (Tablo 1). Bunlardan birinde varfarin kullanırken turna yemişi meyve suyu (TYS) alan hastanın 50'den yüksek INR değeri ile gastrointestinal ve perikardiyal kanama sonucu öldüğü rapor edilmiştir (Suvarna, 2003). 1971-2007 yılları arasında varfarin-

bitki etkisini ile ilişkilendirilen 72 vaka raporunun değerlendirildiği bir çalışmada, turna yemişinin olguların 25'inden (%34,7) sorumlu olduğu ve varfarinle en sık etkileşime giren bitki olduğu belirlenmiştir (Ge, 2014). Etkileşimi gösteren vaka raporları bulunmasına rağmen yapılan klinik çalışmalarda elde edilen bulgular çelişkilidir (Tablo 2). Varfarin-turna yemişi etkileşimini ortaya koyan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri TYS'nin salisilik asit içeriği ile ilişkilidir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada sağlıklı kadınlara 2 hafta boyunca günde 3 kez 250 ml TYS ve plasebo uygulanmış, idrarda salisilik asit ve salisilürik asit seviyeleri değerlendirilmiştir. TYS tüketimiyle hem idrarda ($p<0,001$) hem de plazmada ($p<0,05$) salisilik asit seviyelerinde belirgin artışlar olduğu tespit edilmiştir (Mergenhausen, 2008). Salisilik asit antiplatelet etkisinden dolayı varfarin kullanan hastalarda kanama riskini artırabilir, ancak trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikleri etkilemediğinden INR değerini artırmamaktadır. Artan INR değerinin salisilik asitin, yüksek oranda proteinlere bağlanarak varfarini albüminin bağlanma bölgesinden uzaklaştırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Salisilik asit genellikle plazma proteinlerine %50-80 oranında bağlanır, ancak düşük ya da terapötik serum konsantrasyonlarında yüksek bağlanma (%90) sergileyebilir. Bu nedenle TYS'nin salisilik asit içeriği düşük serum salisilik asit seviyelerine ve yüksek oranda protein bağlanmasına yol açmaktadır (Aston, 2006). Etkileşime dair ikinci olası mekanizma ise flavonoit içeriğiyle ilişkilidir ve meyve sularındaki flavonoitlerin CYP450 enzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Varfarin ağırlıklı olarak CYP2C9 tarafından metabolize edildiğinden turna yemişi ile etkileşimi olasıdır (Griffiths, 2008). *In vitro* bir çalışmada TYS'nin insan karaciğer mikrozomlarında doza bağlı olarak S-varfarin hidroksilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur ($p<0,05$). TYS'nin CYP2C9'u inhibe ettiği ve inhibisyonun sorumlu bileşenlerin lipofilik fraksiyonda bulunduğu gösterilmiştir (Ngo, 2010). İlaç Güvenliği Komitesi (CSM) 2004 yılında yayınladığı verilerde, varfarin TYS etkileşimini gösteren 12 şüpheli vaka raporunu almasını ta-

kiben etkileşime dair yeterli kanıt bulunduğu karar vermiş ve varfarin kullanan hastalarda TYS ve turna yemişi ürünlerinin kullanımından kaçınılması gerektiğini vurgulamıştır. Benzer şekilde Bristol-Myers Squibb tarafından geliştirilen ilaç rehberi de Coumadin® kullanan hastaların TYS ve turna yemişi ürünlerini tüketmemesi konusunda uyarılmaktadır (Griffiths, 2008, Mergenhausen, 2008, Ge, 2014).

Kumarin İçeren Bitkiler

A. sinensis, *Arnica montana* L., *Borago officinalis* L., *M. recutita*, *G. glabra*, *M. officinalis*, *Mikania glomerata* Spreng., *P. boldus* ve *Trifolium pratense* L. gibi bitkiler, varfarin ve K vitaminine yapısal olarak benzeyen skopoletin, bergapten ve umbelliferon gibi kumarin türevi bileşikler taşıdıkları için önemlidir. Varfarine benzer şekilde bu bileşiklerin pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu önleyerek, K vitamini epoksit redüktazın aktif bölgesinde K vitaminini antagonize ederek etki gösterdiği ve sonuçta antikoagülan özellik gösterdiği düşünülmektedir (Leite, 2016). Literatürde bulunan *M. recutita*, *P. boldus*, *A. sinensis*, *G. glabra* ve *M. officinalis* ile varfarinin eşzamanlı kullanımını sonucu koagülasyon testlerinde anlamlı artışlarla sonuçlanan vaka raporları bu bilgiyi destekler niteliktedir (Tablo 1).

Zingiber officinale Roscoe

Zencefil, geleneksel olarak soğuk algınlığı, sindirim hastalıkları, ateş, bulantı ve kusma tedavisi dahil olmak üzere çeşitli durumlarda kullanılmışken günümüzdeki en yaygın kullanımı, hamilelik ve hareket rahatsızlığı ile ilişkili bulantı ve kusma tedavisidir (Inserra ve Brooks, 2017). Özellikle gingerol ve şogaol sınıfı bileşiklerin aktiviteden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Dasgupta, 2019). Zencefil ve varfarin etkileşimini gösteren vaka raporlarında zencefilin hastalarda INR'nin yükselmesine neden olduğu belirtilmiştir. Uzun süredir varfarin kullanan 70 yaşında kadın hastanın 48 mg zencefil takviyesi almasından sonra INR değerinde yükselme saptanmıştır, takviyeyi bıraktığında INR'si normale dönmüştür (Rubin, 2019). Lesho, hastadaki artmış INR'nin (Lesho, 2004), intestinal

veya hepatik P450 enzim sistemini içeren zencefil ve varfarin arasındaki etkileşimin sonucu olduğunu varsaymışlardır. Preklinik ve klinik çalışmaların çoğunda etkileşim saptanmamıştır. Gingerollerin araşidonik asit yolağında trombosit salınması ve agregasyonuna karşı aspirinden az olmak üzere inhibisyon gösterdiği bulunmuştur (Koo, 2001). Yapılan bir *in vitro* çalışmada, zencefilin sulu ekstresinin tromboksan oluşumunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Srivastava, 1986). Zencefilin platelet agregasyonuna etkisini değerlendiren bir sistematik derlemede dahil edilen sekiz klinik çalışmanın dördünün zencefilin platelet agregasyonunu azalttığını, dört çalışmanın etkisinin olmadığını belirttiği bildirilmiştir (Marx, 2015).

SONUÇ

Bitkisel ürünler bileşiminde çok sayıda etkili bileşiği barındırmakta ve özellikle terapötik indeksi dar olan varfarin gibi ilaçlarla etkileşim potansiyeli taşımaktadır. Varfarin ile etkileşime giren bitkilerin araştırıldığı bu çalışmamızda, varfarin-bitkisel ürün etkileşimini değerlendiren vaka raporları, *in vitro*, preklinik ve klinik çalışmalar incelenmiş, sonuçta en sık etkileşime giren bitkilerin *P. ginseng*, *H. perforatum*, *V. macrocarpon*, *A. sativum*, *G. biloba*, *Z. officinale*, *C. sinensis*, *Glycyrrhiza* sp. ve *P. granatum* olduğu tespit edilmiştir.

Bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşim olmak üzere ikiye ayrılır. Bitkisel ürünler varfarin metabolizmasında rol oynayan CPY2C9, CYP3A4 ve CYP1A2 enzim aktivitelerini ve P-gp'i indükleyerek veya inhibe ederek varfarinin dağılım, metabolizma ve emilimini değiştirir ve farmakokinetik etkileşim gösterir. Yapılan çalışmalarda *V. macrocarpon*, *A. sativum*, *P. granatum*, *G. biloba*'nın varfarin metabolizmasından sorumlu enzimleri inhibe ettiği, *H. perforatum*'un ise P-gp ve CYP3A4'ü indüklediği gösterilmiştir. Farmakodinamik etkileşim ise bitkilerin platelet agregasyonunu etkileyerek, PAF inhibisyonuna yol açarak ve araşidonik asit kaskadı ile etkileşerek varfarinin antikoagülan etkisini değiştirmesiyle ortaya çıkmaktadır. Örneğin *Z. officinale*'nin araşidonik asit yolağından trombosit salınması ve agregasyonunu inhi-

be ettiği gösterilmiştir. *G. biloba*'nın ise güçlü bir PAF inhibitörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca varfarine yapısal benzerliği nedeniyle kumarin türevi bileşikler taşıyan bitkilerin varfarinle eş zamanlı kullanılması durumunda kanama riskini artırabileceği düşünülmektedir. Sonuçta varfarin ile birlikte düzenli bitkisel ürün kullanan hastalarda INR takibinin sık yapılması önerilmektedir.

Bitki kullanımının gün geçtikçe yaygınlaşması, insanların bitkisel ürünlere eczaneler dışında market, aktar ve internet üzerinden ulaşabilme kolaylığının olması ve tüm bitkisel ürünleri tıbbi ürün olarak algılayıp sağlık personeline danışmadan kullanmaları nedeniyle vakalar ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda kullanılan ürünün içeriği ile dozunun tespit edilmesi mümkün olmamakta, bu durum da vaka yönetimini etkilemektedir. Bitkilerin bileşimindeki sekonder metabolitlerin coğrafi koşullara, yetiştirme koşullarına, hasat zamanına ve işleme yöntemine göre türü ve miktarı değişmektedir, bu nedenle ürün kalitesi de oldukça önemlidir. Tıbbi olmayan amaçlarla üretilmiş olan bitkisel ürünlerin içerisinde bulunan bitkinin yanlış teşhisi ya da etiket beyanında yapılan hatalar kullanım açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Tıbbi olmayan kullanımdan kaynaklanan vakaların önüne geçilebilmesi için ürün kalitesine önem verilmesi ve tüm bitkisel ürünlerin tıbbi ürün kalitesinde üretilerek satışa sunulması, eczacı ile doktor danışmanlığında kullanılması ve bu konuda farkındalığın artırılması gerekmektedir. Olası advers ilaç reaksiyonlarının ve toksik etkilerin önlenmesi için sağlık personellerinin hastaların bitkisel ürün kullanımını sorgulaması ve gereken bilgilendirmelerin yapılması son derece önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

YAZAR KATKI ORANI

Hipotezin geliştirilmesi (Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., Özgen, U.), çalışma metninin hazırlanması (Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., Özgen, U.), metnin değerlendirilmesi (Renda, G., Özgen, U.), literatür taraması (Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., Özgen, U.)

KAYNAKÇA

- Aktaş, C., Şenkal, V., Sarıkaya, S., Kartı, S. (2011). Bilberry potentiates warfarin effect? *Turkish Journal of Geriatrics*, 14(1), 79-81.
- Alagawany, M., Elnesr, S. S., Farag, M. R., Abd El-Hack, M. E., Khafaga, A. F., Taha, A. E.,...Dahama, K. (2019). Use of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) herb as a feed additive in poultry: current knowledge and prospects. *Animals (Basel)*, 9(8), 536. doi: 10.3390/ani9080536
- Alışır, M. F., Keçebaş, M., Beşli, F., Çalışkan, S., Güngören, F., Yıldırım, A.,...Aydınlar, A. (2013). The rates of effective INR levels and the relationship with etiology in patients with warfarin treatment. *Turkiye Klinikleri Journal of Medicinal Sciences*, 33(3), 868-73. doi: 10.5336/medsci.2012-32101
- Alnaqeb, M., Mansor, K. A., Mallah, E. M., Ghanim, B. Y., Idkaidek, N., Qinna, N. A. (2019). Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 29. doi: 10.1186/s12906-019-2436-5
- Asl, M. N., Hosseinzadeh, H. (2008). Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research*, 22(6), 709-724. doi: 10.1002/ptr.2362
- Aston, J. L., Lodolce, A. E., Shapiro, N. L. (2006). Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy*, 26, 1314-19. doi: 10.1592/phco.26.9.1314
- Bakar, F., Ekşi, G. (2017). *FFD Monografıları Bitkiler ve Etkileri*. Akademisyen Kitabevi, Ankara, 3 th ed. 209-217.
- Bartle, W. R. (1999). Grapefruit juice might still be factor in warfarin response. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 56(7), 676. doi: 10.1093/ajhp/56.7.676
- Başer, K. H. (2006). Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.). *BağBahçe*, 20-21.
- Batiha, G. E. S., Beshbishy, A.M., Wasef, L.G., Elewa, Y. H. A., Sagan, A. A. A., Hack, M. E. A.,... Devkota H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 12(3), 872. doi: 10.3390/nu12030872
- Beckmann-Knopp, S., Rietbrock, S., Weyhenmeyer, R., Bocker, R. H., Beckurts, K. T., Lang, W.,... Fuhr, U. (2000). Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacology & Toxicology*, 86(6), 250-6. doi: 10.1111/j.0901-9928.2000.860602.x
- Blumberg, J. B., Camesano, T. A., Cassidy, A., Ethen-ton, P. K., Howell, A., Manach, C.,...Vita, J. A. (2013). Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Advances in Nutrition*, 4(6), 618-32. doi: 10.3945/an.113.004473
- Booth, S. L., Sadowski, J. A., Weihrauch, J. L., Ferland, G. (1993). Vitamin K1 (phyloquinone) content of foods: a provisional table. *Journal of Food Composition Analysis*, 6(2), 109-120. doi: 10.1006/jfca.1993.1014
- 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: 10.1208/s12248-009-9146-8
- Burnham, B. E. (1995). Garlic as a possible risk for postoperative bleeding (letter). *Plastic and Reconstructive Surgery*, 95(1), 213. doi: 10.1097/00006534-199501000-00060
- Cambria-Kiely, J. A. (2002). Effects of soy milk on warfarin efficacy. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(12), 1893-6. doi: 10.1345/aph.1C160
- Chan, K., Lo, A. C. T., Yeung, J. H. K., Woo, K. S. (1995). The effects of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 47(5), 402-6. doi: 10.1111/j.2042-7158.1995.tb05819.x
- Cheema, P., El-Mefty, O., Jazieh, A. R. (2001). Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of saw palmetto herb: a case report and review of literature. *Journal of Internal Medicine*, 250(2), 167-9. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00851.x

- Chu, Y., Zhang, L., Wang, X. Y., Guo, Z. X., Ma, X. H. (2011). The effect of compound danshen dripping pills, a Chinese herb medicine, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1457-61. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.035
- Cui, J., Garle, M., Eneroth, P., Björkhem, I. (1994). What do commercial ginseng preparations contain? *Lancet*, 344(8915),134. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91322-6
- Çelik, G. K., Günaydın, G. P., Doğan, N. Ö., Dellül, M. M., Kavaklı, H. Ş. (2014). Pomegranate juice and warfarin interaction: a case report. *Journal of Emergency Medicine Case Reports*, 5, 66-8. doi: 10.5152/jaemcr.2014.33255
- Çırak, C., Kurt, D. (2014). *Hypericum* species as important medicinal plants and their usage. *Anadolu Journal of the Aegean Agricultural Research Institute*, 24 (1), 38-52.
- Dasgupta, A. (2019). Antiinflammatory herbal supplements. *Translational Inflammation*, 69–91. doi: 10.1016/B978-0-12-813832-8.00004-2
- Demirezer, L. Ö., Büyükkaya, A., Uçaktürk, E., Kuruüzüm-Uz, A., Güvenalp, Z., Palaska, E. (2014). Adulteration determining of pharmaceutical forms of *Ginkgo biloba* extracts from different international manufacturers. *Records of Natural Products* 8(4), 394-400.
- Dong, H., Ma, J., Li, T., Xiao, Y., Zheng, N., Liu, J.,... Jea, L. (2017). Global deregulation of ginseng products may be a safety hazard to warfarin takers: solid evidence of ginseng-warfarin interaction. *Scientific Reports*, 7(1), 5813. doi: 10.1038/s41598-017-05825-9
- Dülger, G. (2012). Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16, 9-22. doi: 10.12991/201216415
- Eisvand, F., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2020). The effects of *Ginkgo biloba* on metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*, 1-14. doi: 10.1002/ptr.6646
- Engelsen, J., Nielsen, J. D., Winther, K. (2002). Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 87(6), 1075-1076. doi: 10.1055/s-0037-1613135
- Foster, B. C., Foster, M. S., Vandenhoeck, S., Krantis, A., Budzinski, J. W., Arnason, J.T.,...Choudri, S. (2001). An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 176-184.
- Francischetti, I. M., Monteiro, R. Q., Guimarães, J. A. (1997). Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 235(1), 259-63. doi: 10.1006/bbrc.1997.6735.
- Gaudineau, C., Beckerman, R., Welbourn, S., Aulclair, K. (2004). Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 318(4), 1072-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.139
- Ge, B., Zhang, Z., Zuo, Z. (2014). Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 957362. doi: 10.1155/2014/957362
- German, K., Kumar, U., Blackford, H. N. (1995). Garlic and the risk of TURP bleeding. *British Journal Urology*, 76(4), 518. doi: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07766.x
- Gohil, K. J., Patel, J. A. (2007). Herb-drug interactions: are view and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Indian Journal of Pharmacology*, 39, 129-39. doi: 10.4103/0253-7613.33432
- Greenspan, E.M. (1983). Ginseng and vaginal bleeding. *Journal of American Medical Association*, 249(15), 2018. doi: 10.1001/jama.1983.03330390026012
- Griffiths, A. P., Beddall, A., Pegler, S. (2008). Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *The Journal of Royal Society for Promotion of Health*, 128(6), 324-326. doi: 10.1177/1466424008096615
- Haber, S. L., Cauthon, K. A. B., Raney, E. C. (2012). Cranberry and warfarin interaction: A case report and review of the literature. *The Consultant Pharmacist*, 27(1), 58-65. doi: 10.4140/TCP.n.2012.58

- Hamann, G. L., Campbell, J. D., George, C. M. (2011). Warfarin-cranberry juice interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(3), 17. doi: 10.1345/aph.1P451
- Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B., Arlett, P. (2002). St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54(4), 349-356. doi: 0.1046/j.1365-2125.2002.01683.x
- Hennessy, M., Kelleher, D., Spiers, J. P., Barry, M., Kavanagh, P., Back, D.,...Feely, J. (2002). St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(1), 75-82. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01516.x
- Ho, B. E. , Shen, D. D., McCune, J. S., Bui, T., Risler, L., Yang, Z., Ho, R. J. Y. (2010). Effects of Garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes. *Scientia Pharmaceutica*, 78(3), 473-481. doi: 0.3797/scipharm.1002-11
- Hogan, R. P. (1983). Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *Journal of American Medical Association*, 249(19), 2679-2680. doi:10.1001/jama.1983.03330430055030
- Ibrahim, Z. S., Shazly, S. A. E., Ahmed, M. M., Soliman, M. M. (2016). Effects of pomegranate on drug metabolizing cytochrome P450 enzymes expressions in rats. *Global Veterinaria*, 16(5), 481-490. doi: 10.5829/idosi.gv.2016.16.05.103153
- Inserra, P., Brooks, A. (2017). Getting to the root of chronic inflammation: ginger's antiinflammatory properties. *Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population*, 67-73. doi: 10.1016/B978-0-12-805186-3.00005-9
- Izzat, M. B., Yim, A. P. C., El-Zufari, M. H. (1998). A taste of Chinese medicine. *The Annals of Thoracic Surgery*, 66, 941-942. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00624-9
- 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>
- Janetzky, K., Morreale, A. P. (1997). Probable interaction between warfarin and ginseng. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(6), 692-693. doi: 10.1093/ajhp/54.6.692
- Jarvis, S., Li, C., Bogle, R. G. (2010). Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emergency Medicine Journal*, 27(1), 74-75. doi: 10.1136/emj.2007.055855
- Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C...McLachlan, A. J. (2005). Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 425-432. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x
- Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C...McLachlan, A. J. (2004). Effects of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 592-599. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02051.x
- Kalkan, Ş. (2017). Drug interactions in the treatment with herbal products. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 31(1), 41-50.
- Kassebaum, P. J., Shaw, D. L., Tomich, D. J. (2005). Possible warfarin interaction with menthol cough drops. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(2), 365-367. doi: 10.1345/aph.1E537
- Kiesewetter, H., Jung, F., Jung, E. M., Mroweitz, C., Koscielny, J., Wenzel, E. (1993). Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45(4), 333-6. doi: 10.1007/BF00265950.
- Koch, E. (2005). Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of *Ginkgo biloba* extracts. *Phytomedicine*, 12(1-2), 10-6. doi: 10.1016/j.phymed.2004.02.002

- Koch, E., Biber, A. (2007). Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine*, 14 Suppl 6, 40-45. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.026
- Komperda, K. E. (2009). Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. *Pharmacotherapy*, 29(8), 1002-1006. doi: 10.1592/phco.29.8.1002
- Koo, K. L., Ammit, A. J., Tran, V. H., Duke, C. C., Rofogalis, B. D. (2001). Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. *Thrombosis Research*, 103(5), 387-397. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00338-3
- Kuo, Y. H., Lin, Y. L., Don, M. J., Chen, R. M., Ueng, Y. F. (2006). Induction of cytochrome P450-dependent monooxygenase by extracts of the medicinal herb *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(4), 521-527. doi: 10.1211/jpp.58.4.0012
- Lam, A., Elmer, G., Mohutsky, M. (2001). Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(10), 1199-1201. doi: 10.1345/aph.1Z442
- Lambert, J., Cormier, J. (2001). Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy*, 21(4), 509-512. doi: 10.1592/phco.21.5.509.34492
- Lee, S. H., Ahn, Y. M., Ahn, S. Y., Doo, H. K., Lee, B. C. (2008). Interaction between warfarin and *Panax ginseng* in ischemic stroke patients. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(6), 715-721. doi: 10.1089/acm.2007.0799
- Lee, Y. H., Lee, B. K., Choi, Y. J., Yoon, I. K., Chang, B. C., Gwak, H. S. (2010). Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *International Journal of Cardiology*, 145(2), 275-276. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.553
- Leite, P. M., Martins, M. A. P., Castilho, R. O. (2016). Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 14-21. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.012
- Lesho, E. P., Saullo, L., Udvari-Nagy, S. (2004). A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 71(8), 651-656. doi: 10.3949/ccjm.71.8.651
- Leung, H., Hung, A., Hui, A. C. F., Chan, T. Y. K. (2008). Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. *Food and Chemical Toxicology*, 46(5), 1860-1862. doi: 10.1016/j.fct.2008.01.008
- Li, X., Sun, R., Liu, R. (2019). Natural products in licorice for the therapy of liver diseases: Progress and future opportunities. *Pharmacological Research*, 144, 210-226. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.025
- Li, Z., Seeram, N. P., Carpenter, C. L., Thames, G., Minutti, C., Bowerman, S. (2006). Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(12), 2057-2061. doi: 10.1016/j.jada.2006.09.012
- Lilja, J. J., Backman, J. T., Neuvonen, P. T. (2007). Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam-probes of CYP2C9, CYP 1A2 and CYP 3A4. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(6), 833-839. doi: 10.1038/sj.clpt.6100149
- Liu, A. C., Zhao, L. X., Lou, H. X. (2013). Curcumin alters the pharmacokinetics of warfarin and clopidogrel in Wistar rats but has no effect on anticoagulation or antiplatelet aggregation. *Planta Medici*, 79(11), 971-977. doi: 10.1055/s-0032-1328652
- Liu, J. F., Srivatsa, A., Kaul, V. (2010). Black licorice ingestion: yet another confounding agent in patients with melena. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2(1), 30-1. doi: 10.4240/wjgs.v2.i1.30
- Lo, A. C., Chan, K., Yeung, J. H., Woo, K. S. (1995). Danggui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 20(1), 55-60. doi: 10.1007/BF03192289

- Lo, A. C. T., Chan, K., Yeung, J. H. K., Woo, K. S. (1992). The effects of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 17(4), 257-262. doi: 10.1007/BF03190157
- Lv, C., Liu, C., Yao, Z., Gao, X., Sun, L., Liu, J., Huang, Y. (2017). The Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin when combined with compound danshen: a case study for combined treatment of coronary heart diseases with atrial fibrillation. *Frontiers Pharmacology*, 8, 826. doi: 10.3389/fphar.2017.00826
- Macan, H., Uykimpang, R., Alconcel, M., Takasu, J., Razon, R., Amagase, H., Niihara, Y. (2006). Aged Garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *The Journal of Nutrition*, 136(3 Suppl):793S-795S. doi: 10.1093/jn/136.3.793S
- Maione, F., Feo, V. D., Caiazzo, E., Martino, L. D., Cicala, C., Mascolo, N. (2014). Tanshinone IIA, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1236-1242. doi: 10.1016/j.jep.2014.07.010
- Marx, W., McKavanagh, D., McCarthy, A. L., Bird, R., Ried, K., Chan, A., Isenring, L. (2015). The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on platelet aggregation: a systematic literature review. *PLoS One*, 10(10), e0141119. doi: 10.1371/journal.pone.0141119
- Matthews, M. K. (1998). Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 50(6), 1933-1934. doi: 10.1212/wnl.50.6.1933
- McEwen, B. J. (2015). The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 41(3), 300-314. doi: 10.1055/s-0035-1549089
- Mellen, C. K., Ford, M., Rindone, J. (2010). Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(1), 139-142. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03674.x
- Mennini, T., Gobbi, M. (2004). The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences*, 75, 1021-1027. doi: 10.1016/j.lfs.2004.04.005
- Mergenhagen, K.A., Sherman, O. (2008). Elevated international normalized ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(22), 2113-2116. doi: 10.2146/ajhp080135
- Milić, N., Milosevic, N., Kon, S. G., Bozic, T., Abenavoli, L., Borrelli, F. (2014). Warfarin interactions with medicinal herbs. *Natural Product Communication*, 9(8), 1211-6.
- Moeinipour, A., Teshnizi, M. A., Manafi, B., Yavari, H., Moeinipour, Y., Hoseinikhah, H. (2017). Possible interaction of warfarin with peppermint herbal tea: a case report. *Reviews in Clinical Medicine*, 4(2), 83-86. doi: 10.22038/RCM.2016.7899
- Mohammed Abdul, M. I., Jiang, X., Williams, K. M., Day, R. O., Roufogalis, B. D., Liauw, W. S., McLachlan, A. J. (2008). Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British Journal of Pharmacology*, 154, 1691-700. doi: 10.1038/bjp.2008.210
- Mu, Y., Zhang, J., Zhou, H. H., Toma, D., Ren, S., Huang, L., Xie, W. (2006). Traditional Chinese medicines wu wei zi (*Schisandra chinensis* Baill) and gan cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 1369-77. doi: 10.1124/jpet.105.094342
- Nagata, M., Hidaka, M., Sekiya, H., Kawano, Y., Yamasaki, K., Okumura, M., Arimori K. (2007). Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 35(2):302-5. doi: 10.1124/dmd.106.011718
- Naveed, M., BiBi, J., Kamboh, A. A., Suheryani, I., Kakar, I., Fazlani, S. A.,...Xiaohui, Z. (2018). Pharmacological values and therapeutic properties of black tea (*Camellia sinensis*): A comprehensive overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 100, 521-531. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.048.

- Ngo, N., Brantley, S. J., Carrizosa, D. R., Kashuba, A. D. M., Dees, E. C., Kroll, D. J., Paine, M. F. (2010). The warfarin-cranberry juice interaction revisited: A systematic *in vitro*-*in vivo* evaluation. *Journal of Experimental Pharmacology*, 2010(2), 83-91. doi: 10.2147/JEPS11719.
- Oliveira, A.P., Guimarães, A.L., Oliveira-Júnior, R.G., Quintans, J., Medeiros, F.A., Barbosa-Filho, J.M., Almeida JR. (2016). *Camellia sinensis* (L.) Kuntze: A review of chemical and nutraceutical properties. *Natural Products: Research Reviews*, 4:21-62.
- Orta Kılıçkesmez, K., Ökçün, B. (2010). Interaction of warfarin with drugs and foods. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology-Special Topics*, 3(2), 36-41.
- Paeng, C. H., Sprague, M., Jackevicius, C. A. (2007). Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clinical Therapeutics*, 29(8), 1730-5. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.08.018
- Page, R. L. 2nd, Lawrence, J. D. (1999). Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy*, 19(7), 870-876. doi: 10.1592/phco.19.10.870.31558
- Panossian, A., Nikoyan, N., Orhanyan, N., Hovhannisyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., Wikman, G. (2008). Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. *Phytomedicine*, 15(1-2), 84-91. doi: 10.1016/j.phymed.2007.10.003
- Parker, D. L., Hoffman, T. K., Tucker, M. A., Meier, D. J. (2009). Interaction between warfarin and black tea. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(1), 150-151. doi: 10.1345/aph.1L396
- Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F., Oliveira, M. B. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research*, 32, 2323-39. doi: 10.1002/ptr.6178
- Patel, S., Rauf, A. (2017). Adaptogenic herb ginseng (Panax) as medical food: Status quo and future prospects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 120-7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.112
- Renda, G., Kaya Yaşar, Y., Yılmaz, E., Sanrı, H., Dila-ver, İ., Demirtaş, Y.,...Sezen, F. S. (2018). Primary care physicians and community pharmacists approach to the use of herbal products: a pilot study in Trabzon. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 22, 141-156. doi: 10.15511/tahd.18.00341
- Riaz, M., Rahman, N. U., Zia-Ul-Haq, M., Jaffar, H. Z., Manea, R. (2019). Ginseng: A dietary supplement as immune-modulator in various diseases. *Trends in Food Science and Technology*, 83, 12-30. doi: 10.1016/j.tifs.2018.11.008
- Rindone, J., Murphy, T. (2005). Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *American Journal of Therapeutics*, 13(3), 283-284. doi: 10.1097/01.mjt.0000178908.32892.2f
- Rivera, C. A., Ferro, C. L., Bursua, A. J., Gerber, B. S. (2012). Probable interaction between *Lycium barbarum* (Goji) and warfarin. *Pharmacotherapy*, 32(3), 50-3. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01018.x
- Roberts, D., Flanagan, P. (2011). Cranberry juice and warfarin. *Home Healthcare Nurse*, 29(2), 93-97. doi: 10.1097/NHH.0b013e3182079970
- Rosado M. F. (2003). Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology*, 99(2):111.
- Rose, K. D., Croissant, P. D., Parliament, C. F., Levin, M. P. (1990). Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: A case report. *Neurosurgery*, 26(5), 880-2. doi: 10.1097/00006123-199005000-00026
- Rosenblatt, M., Mindel, J. (1997). Spontaneous hyphe-ma associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract (letter). *New England Journal of Medicine*, 336, 1108. doi: 10.1056/NEJM199704103361518
- Rowin, J., Lewis, S. L. (1996). Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology*, 46:1775-6. doi: 10.1212/wnl.46.6.1775
- Rubin, D., Patel, V., Dietrich, E. (2019). Effects of oral ginger supplementation on the INR. *Case Reports in Medicine*, 2019, 1-2. doi: 10.1155/2019/8784029
- 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, 643-655. doi: 10.1002/ptr.5050.

- Saw, J. T., Bahari, M. B., Ang, H. H., Lim, Y. H. (2006). Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12(4), 236-41. doi: 10.1016/j.ctcp.2006.06.002
- Segal, R., Pilote, L. (2006). Warfarin interactions with *Matricaria chamomilla*. [Letter]. *Canadian Medical Association Journal*, 174(9), 1281-1282. doi: 10.1503/cmaj.051191
- Shalansky, S., Lynd, L., Richardson, K., Ingaszewski, A., Kerr, C. (2007). Risk of warfarin related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy*, 27(9):1237-1247. doi: 10.1592/phco.27.9.1237
- Shaygannia, E., Bahmani, M., Zamanzad, B., Kopaie, M. R. (2016). A review study on *Punica granatum* L. *Journal Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 21(3), 221. doi: 10.1177/2156587215598039
- Son, D. J., Cho, M. R., Jin, Y. R., Kim, S. Y., Park, Y. H., Lee, S. H., Yun, Y. P. (2004). Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71(1), 25-31. doi: 10.1016/j.plefa.2003.12.004
- Soner, B. C., Şahin, A. S., Şahin, T. K. (2013). A survey of Turkish hospital patients' use of herbal medicine. *European Journal of Integrative Medicine*, 5, 547-552. doi:10.1016/j.eujim.2013.08.004
- Sözer-Karadağlı, S. (2019). Yaygın olarak kullanılan sedatif etkili tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(3), 243-253.
- Srivastava, K. C. (1986). Isolation and effects of some ginger components of platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 1986; 25, 187-98. doi: 0.1016/0262-1746(86)90065-x
- Sullivan, D. M., Ford, M. A., Boyden, T. W. (1998). Grapefruit juice and the response to warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 55(15), 1581-1583. doi: 10.1093/ajhp/55.15.1581
- Suvarna, R., Pirmohamed, M., Henderson, L. (2003). Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *British Medical Journal*, 327, 1454. doi: 10.1136/bmj.327.7429.1454
- Taki, Y., Yokotani, K., Yamada, S., Shinozuka, K., Kubota, Y., Watanabe, Y., Umegaki, K. (2012). *Ginkgo biloba* extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice. *Phytomedicine*, 19, 177-182. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.020
- Tam, L. S., Chan, T. Y., Leung, W. K., Critchley, J. A. (1995). Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 25(3), 258. doi: 10.1111/j.1445-5994.1995.tb01540.x
- Tawata, M., Aida, K., Noguchi, T., Ozaki, Y., Kume, S., Sasaki, H., Onaya, T. (1992). Anti-platelet action of isoliquiritigenin, an aldose reductase inhibitor in licorice. *European Journal of Pharmacology*, 212: 87-92. doi: 10.1016/0014-2999(92)90076-g
- Taylor, J. R., Wilt, V. M. (1999). Probable antagonism of warfarin by green tea. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(4), 426-428. doi: 10.1345/aph.18238
- Tian, J., Wu, X. Y., Zhang, M. Y., Zhou, Z. Y., Liu, Y. F. (2017). Anti-thrombolytic effect of *Salvia miltiorrhiza* Bge extract in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(5), 1085-1089. doi: 10.4314/tjpr.v16i5.16
- Turfan, M., Tasal, A., Ergun, F., Ergelen, M. (2012). A sudden rise in INR due to combination of *Tribulus terrestris*, *Avena sativa*, and *Panax ginseng* (*Clavis Panax*). *Archives of the Turkish Society Cardiology*, 40(3), 259-261. doi: 10.5543/tkda.2012.45793
- Uygur-Bayramiçli, O., Kalkay, M. N., Oskay Bozkaya, E., Doğan Köse, E., İyigün, O., Görük, M., Sezgin, G. (2011). St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and warfarin: Dangerous liaisons! *Turkish Journal of Gastroenterology*, 22(1), 115. doi: 10.4318/tjg.2011.0175
- Üstünes L. RxMediaPharma®. 2020. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.

- Vale, S. (1998). Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet*, 352, 36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79516-7
- Wang, B.Q. (2010). *Salvia miltiorrhiza*: Chemical and pharmacological review of a medicinal plant. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(25), 2813-2820. doi: 10.5897/JMPR.9001102
- Weidner, M. S., Sigwart, K. (2000). The safety of a ginger extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(3), 513-520. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00340-8
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (2009). *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London, UK, 1st ed. 198-203.
- Wu, W. W. P., Yeung, J. H. K. (2010). Inhibition of warfarin hydroxylation by major tanshinones of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) in the rat *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine*, 17, 219-226. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.005
- Xiong, L., Qi, Z., Zheng, B., Li, Z., Wang, F., Liu, J., Li P. (2017). Inhibitory effect of triterpenoids from *Panax ginseng* on coagulation factor X. *Molecules*, 22(4), 649. doi: 10.3390/molecules22040649
- Yu, C. M., Chan, J. C., Sanderson, J. E. (1997). Chinese herbs and warfarin potentiation by 'danshen'. *Journal of Internal Medicine*, 241(4), 337-339. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.134137000.x
- Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B. (2000). Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*, 355(9203), 576-577. doi: 10.1016/S0140-6736(05)73227-X
- Zahn, R., Perry, N., Perry, E., Ladinska, E. B. M. (2019). Use of herbal medicines: Pilot survey of UK users' views. *Complementary Therapies in Medicines*, 44, 83-90. doi: 10.1016/j.ctim.2019.02.007
- Zhang, J., Tian, L., Xie, B. (2015). Bleeding due to a probable interaction between warfarin and Gouqizi (*Lycium barbarum* L.). *Toxicology Reports*, 2, 1209-1212. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.08.011
- Zhou, L., Wang, S., Zhang, Z., Lau, B. S., Fung, K. P., Leung, P. C., Zuo, Z. (2012). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of Danshen-Ge-gen extract with warfarin and aspirin. *Journal of Ethnopharmacology*, 143:648-655. doi: 10.1016/j.jep.2012.07.029
- Zhu, M., Chan, K. W., Ng, L. S., Chang, Q., Chang, S., Li, R. C. (1999). Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(2), 175-180. doi: 10.1211/0022357991772105