

Bitkisel İlaçlar ve Psikiyatride Kullanımı †

Selime ÇELİK *, Ramazan KONKAN **, Hüsnü ERKMEN ***, Abdülkadir TABO **, Murat ERKIRAN **

ÖZET

Bitkisel ilaçlar yaygın olarak kullanılan alternatif ve tamamlayıcı sağlık uygulamasıdır. Son yıllarda psikiyatri pratiğinde bitkisel ilaçların kullanımı artmıştır. Bu derlemede, bitkisel ilaçların kullanıldığı klinik durumlar, yol açtukları yan etkiler ve ilaç etkileşimlerine değinilerek, klinisyenlerin göz önünde bulundurması gereken noktalar vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bitkisel ilaçlar, depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozuklukları, uyku bozuklukları, yan etki, ilaç etkileşimi

Düşünen Adam; 2007, 20(4):186-195

ABSTRACT

Herbal Medicine and Their Use in Psychiatry

Herbal medicine is widely used as alternative and complementary health practice. At recent years, the use of herbal medicine is increased in psychiatric practise. In this review it was mentioned in which conditions the herbal medicine were used, the adverse effects of herbals, the interactions between other drugs and the essential points were emphasized that the clinicians should keep in mind.

Key words: Herbal medicines, depression, anxiety, sexual dysfunction, sleep disorder, side effects, drug interaction

GİRİŞ

Bitkilerle tedavi, orijini Çin'e dayanan, bilinen en eski tedavi şeklidir. Yirminci yüzyılda ilaçların saflaştırılması, sentetik olarak sentezi, etken maddenin farmakokinetiğinin etkilenmeye çalışılması ve standardizasyonu amaçlandığından batı tıbbında bitkisel ilaçlar yerini saf etken maddenin kullanıldığı endüstriyel ilaçlara bırakmıştır. Yine de günümüz ilaçlarının % 25'inin aktif etken maddesi bitkiseldir. Doğal ürünlere giderek artan ilgi bitkisel ilaçların kullanımını

ve pazar paylarını arttırmıştır. Amerika'da yılda yaklaşık 1,5 milyar dolar yasal olarak diyet ilavesi olarak sınıflandırılan bitkilere harcanmaktadır ⁽¹⁾. FDA bu ilaçlara yiyeceklere uygulanan kalite kontrol sistemini uygulamaktadır. Ancak, bu ilaçların spesifik içeriklerindeki konsantrasyonların belirlenmesi ve bu içeriğin herballerin klinik aktivitesiyle ilişkisi halen araştırılmaktadır. Bitkisel ilaçların kullanımı ülkemizde her geçen gün artmaktadır. Özellikle denetime tabi olmaksızın aktarlarda satılan bitkisel ilaçlar, birçok tıbbi hastalığın tedavisi için kullanılan ilaç-

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, *Ass. Dr. , ** Uzm. Dr., *** Doç. Dr.

† Bu derleme, "Bitkisel İlaçlar ve Günümüzde Kullanımı" adıyla 15-20 Kasım 2005 tarihinde yapılan 41. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

larla etkileşmekte, toksik reaksiyonlara yol açmakta ya da tedavide kullanılan ilaçların etkinliğini azaltmakta ve belki de en önemlisi, klinik tabloların değerlendirilmesi sırasında hekime bu ilaçların kullanıldığı bildirilmemekte ve hekim tarafından da hasta ya da yakınlarına sorulmamaktadır.

Bu derlemede, son yıllarda psikiyatri alanında kullanımı artan ^(2,3) ve günlük klinik pratiğimize de girmeye başlayan bitkisel ilaçların kullanımı konusunda bir gözden geçirme yapmak ve sanıldığı gibi bu ilaçların “masum” ilaçlar olmadıkları, birçok ilaçla etkileşip yaşamı tehdit edecek toksik reaksiyonlara yol açabileceğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

BİTKİSEL İLAÇLARIN KULLANILDIĞI KLİNİK DURUMLAR

Depresyon, anksiyete bozuklukları, insomnia, cinsel işlev bozukluğu ve serebrovasküler yetmezlik bitkisel ilaçların başlıca kullanıldıkları klinik alanlardır.

DEPRESYON

St John's Wort

Türkiye’de binde birlik otu, kılıç otu, kuzu kıran, sarı kantaron, kanat otu, yara otu, mayasıl otu gibi çeşitli adlarla anılan Hypericum Perfaratum (St John's Wort) tüm dünyada bitkisel tedavi alanında antidepresan olarak kullanılmaktadır. Etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğunun yapıldığı Almanya’da antidepresan olarak ruhsat almıştır. Klinik kullanımda 600-900 mg günlük doz etkin bulunmuştur ⁽⁴⁾. Çoklu nörokimyasal sistemle reseptörlere afinite gösteren Hypericum Perfaratum’un hiperisin ve hiperforin adlı iki etkin içeriği vardır. Hiperisin’in antidepresan ve anksiyolitik etkisi olduğu ve iyi tolere edildiği belirlenmiştir. Etki mekanizmasıyla ilgili

li yapılan birkaç çalışmada sentetik antidepresanlara (SSRI ve MAOI) benzediği, hiperisin’in sigma reseptörlerine afinitesinin olduğu ortaya çıkmıştır ⁽⁵⁾.

Hafif ve orta düzey depresyonda etkili olduğu, major depresyon tedavisinde etkili olmadığını belirten çalışmalar ⁽⁷⁾ olmakla birlikte, ağır düzey depresyonda da etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Orta ve ağır düzey depresyon tedavisinde 900-1800 mg/gün dozda St John's Wort ile 20-40 mg/gün paroksetin karşılaştırılmış; St. John's Wort’un paroksetin kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği belirlenmiştir ^(2,6). Ayrıca, obsesif kompulsif bozuklukta, yaygın anksiyete bozukluğu, alkol bağımlılığı tedavisi ⁽⁸⁾ ve menapozal semptomlarda ⁽⁹⁾, somatoform bozuklukların tedavisinde ⁽¹⁰⁾ kullanıldığı çalışmalarda bildirilmiştir, ancak bu çalışmalarda St. John's Wort’un etkinliğiyle ilgili kanıtlar yetersizdir. St. John's Wort’un serotonerjik, dopaminerjik ve GABA’erjik etkileri olduğuna dair farmakolojik kanıtlar nedeniyle sosyal anksiyete bozukluğunda kullanılıp kullanılmayacağına dair bir çalışmada esnek dozda (600-1800 mg) verilmiş ve eşlik eden depresyon dışlandığında sosyal fobide etkin olmadığı belirlenmiştir ⁽¹¹⁾. Menapozal semptomlar, ağrı ve premenstrüel sendrom tedavisinde ve nöbet kontrolünde antikonvülzan olarak etkili olduğu bildirilmektedir ⁽¹²⁾.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE İNSOMNİA

Kava Kava

Ilık ve nemli bölgelerde yetişen biber familyasından bir bitki olan kava kava (Piper Methysticum) Kuzey Avustralya ve Pasifik Adaları’nda yerlilerinin geleneksel törenlerde uyarıcı içecek olarak kullanılır. İçeriğindeki kavapiron ya da kavalakton etken maddelerdir.

Son çalışmalar bu maddelerin beyinde GABA bağlayan bölgeyi etkilediğini bildirmektedir. Tedavide kavanın anksiyete bozukluklarında 300 mg/gün doz 3 eşit doza bölünerek 8 hafta kullanıldığında etkili olduğu, bileşiminde bulunan kavalakton'un biyoaktivitesinin benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır ^(13,14). Uyku kalitesini iyileştirdiği ve anksiyeteye bağlı uyku bozukluklarında etkili olduğu ⁽¹⁵⁾ bildirilen kava'nın kötüye kullanımı da bildirilmiştir. Anksiyete bozuklukları, uykusuzluk yanında epilepside de kullanıldığı bilinmektedir.

Valerian

Türkiye'de kedi otu olarak bilinen valerian kökü, Kuzey Amerika, Asya ve Afrika'da yaygın olarak insomnia tedavisinde sedatif ve hipnotik etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. On yedinci yüzyıldan beri Avrupa'da geniş bir alanda kullanılmaktadır. İnhibitör nörotransmitter GABA ile etkileşimi gösterilmiştir. Hafif düzeyde anksiyete ve uykusuzlukta etkilidir. Valerian'ı davranış bozukluklarında Mowrey kullanmıştır. Valerian kökünü farklı çocukluk çağı davranış sorunlarına (uyku bozukluğu, baş ağrısı, migren, öğrenme güçlüğü, alt ıslatma, anksiyete, tırnak yeme ve parmak emme gibi sorunlar) sahip 120 çocuğa vermiştir. Üç haftalık kullanım sonunda; tüm çocuklarda ilacın iyi tolere edildiği, allerjik reaksiyonlar ve diğer yan etkilerin görülmediği, ciddi kan tablosu ve idrar testi bozukluğunun olmadığı, % 74.4 olguda çok iyi sonuç alındığı görülmüştür ⁽¹⁶⁾.

Hops

Ülkemizde şerbetçi otu (*Humulus lupulus L., cannabinaeae*) olarak bilinen Hops, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yetişen çok yıllık, sarı yeşil çiçekli, sarmaşık türü bir bitkidir. Sonbaharda çiçekleri toplanır, taze ya da kurutulmuş olarak kullanılır. Yaklaşık 1000 yıldır bira yapı-

mında kullanılmaktadır. Amerikan yerli kabilelerinde diş ağrısı için, sindirime ve uykuya yardımcı olarak kullanılmaktaydı. Parfüm içeriği olarak da kullanılan Hops, Alman Federal Sağlık Komisyonu tarafından 1978'den beri huzursuzluk, anksiyete ve uyku sorunlarında önermektedir ^(1,17).

Passion Flower

Ülkemizde de yaygın kullanımı olan Passion Flower (tutku çiçeği) İngiltere'deki en ünlü bitkisel sedatiftir ⁽¹⁸⁾. Güney Amerika tropikal orman bitkisi olan Passion Flower "Maracujadoce" olarak bilinmektedir. Yapraklarında elde edilen çayı folklorik bir ilaç olarak sedatif ve trankilizan etkilidir. Hayvan çalışmalarında uyku süresini uzattığı ve amfetaminin indüklediği motiliteyi azalttığı belirtilmektedir. Güvenli ve etkin olduğuna dair yeterli kanıt olmadığından, FDA Amerika'da tutku çiçeğinin OTC (reçetesiz, tezgah üstü ilaç) sedatif ilaç olarak satılmasını yasaklamıştır. Almanya'da ise ilaç komisyonu anksiyetede kullanılmasını onaylamıştır. Opiat geri çekilme bulgularının tedavisinde P. Incarnata ekstresinin yararlı olduğu belirlenmiştir. Kava ile birlikte sinerjik etki oluşturur ⁽¹⁾. DSM-IV kriterlerine göre yaygın anksiyete bozukluğu olan 36 hastayla yapılan bir çalışmada, oksazepam 30mg/gün, P. Incarnata 45 damla/gün şeklinde 4 hafta kullanılmış, P. Incarnata'nın oksazepam kadar etkili olduğu ve iş performansında daha az bozulmaya yol açtığı belirlenmiştir ⁽¹⁹⁾.

Leman Balm

Ülkemizde "Oğul Otu" olarak bilinen Leman Balm (*Melissa Officinalis L.*), Avrupa (Macaristan, İspanya, Türkiye), Irak, Panama, Kuzey Afrika ve İngiltere gibi geniş bir coğrafyada yetişir. Yapraklarından çay yapılarak tüketilir, limona benzer aroması vardır. Hayvanlar ve insanlar üzerinde hipnotik ve anksiyolitik etkile-

ri olduğu iddia edilmesine karşın etkisi ve yan etkisi konusunda çalışma yapılmamıştır ⁽²⁰⁾.

German Chamomile

Türkiye’de Alman papatyası olarak bilinen German Chamomile (*Matricaria Recutita L*) flavonoid apigenin içerir, benzodiazepin reseptörlerine afinitesi vardır, histamin sistemi ile de etkileşime girebilir ⁽²¹⁾. Hafif hipnotik ve anksiyolitik etkisi olduğu iddia edilmekle birlikte, bu konuda randomize ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ticari şekli likit ekstresi ve çay şeklinindedir.

Skullcap

İnsomnia, anksiyete ve nöbet tedavisinde anti-konvülzan olarak Skullcap (*Scutellaria Laterifolia*) kullanılmaktadır ⁽¹⁾.

CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Yohimbin

Yohimbin ağacının köklerinden elde edilen bir indol alkaloid olan yohimbin, Batı Afrika, Kongo ve Kamerun’da yetişmektedir. Plazma katekol konsantrasyonuna ve kan basıncına etkisi önemlidir. Alfa-2 reseptör antagonistidir ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılır. Son zamanlarda yohimbin SSRI kullanımına bağlı seksüel disfonksiyon tedavisinde etkili bulunmuştur. Ayrıca, panik atak ve anksiyeteyi uyardığı bildirilmektedir ⁽¹⁾.

Ginseng

En ünlü Çin bitkisel ilacı olan Ginseng Asya’da 5000 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır.

Stresi azalttığı ve depresyonda etkili olabileceği düşünölmektedir. Siberian Ginseng 1960-1970 yıllarında Rusya’da performans arttırıcı ve adaptojenik etkisi nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır. Hayvan çalışmalarında ve plesebo kontrollü

insan çalışmalarında fiziksel dayanıklılığı ve çalışma kapasitesini arttırdığı bildirilmiştir ⁽²²⁾. Yorgunluk, bitkinlik, stres, immün stimölasyon, ereksiyon bozukluğu ve yaşlılarda kalp ritim bozukluğuunda kullanılmaktadır.

BİTKİSEL İLAÇLARIN KLİNİKTE KULLANILDIĞI DİĞER ALANLAR

Ağrı, serebrovasköler yetmezlik, alkol intoksikasyonu, premenströel sendrom, menapozal dönem semptomları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu gibi bir çok alanda bitkisel tedaviler kullanılmaktadır. Örneğin, Cayenne biberinde bulunan Capsicum ağrı tedavisinde, kolik, dispepsi, kardiovasköler sistem hastalıklarında periferik dolaşımın düzenlenmesinde bilimsel olarak fazla araştırılmasa da kullanılmaktadır. Ancak, katekolamin sekresyonunu arttırdığı için MAO inhibitörleriyle tedavi edilen olgularda dikkatli kullanılması gerekmektedir ⁽¹⁾.

Periferal ve serebral dolaşım bozukluklarında, vasköler ve alzheimer tipi demansta sıkça kullanılan Ginkgo Biloba’nın aynı zamanda yaşayan en eski tohumlu ağaç olduğuna inanılır ⁽²³⁾. Çok sayıda flavonoid, terpenoid, ginkgolides ve organik asit içerir. Almanya’da her yıl 5 milyondan fazla sayıda reçete edilmektedir. SSRI’lara bağlı cinsel işlev bozukluğu olanlarda kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir ⁽²⁴⁾. Farmakolojik alışmalar terapötik etkinliğinin vazoaktif ve serbest radikal önleyici oluşundan kaynaklandığını göstermektedir. Kognitif fonksiyonlarda % 25 iyileşme tanımlanmıştır.

Alkol intoksikasyonunda ise bir Çin bitkisel ilacı olan kudzu kullanılmaktadır. Puerarin, daidzin ve daidzein kudzu’dan elde edilen maddelerdir. Oral alımının alkol tüketimini azalttığı ⁽²⁵⁾, yine kudzu kökünden elde edilen daidzin ve

daidzein'in Syrian Golden hamsterlerinde alkol alımını azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁾. Daidzin aldehitdehidrogenazı geri dönüşümlü ve selektif olarak inhibe etmekte ve kan alkol seviyesini düşürmektedir.

Akdeniz ve Asya'da antik Yunan ve Roma'da premenstrüel ve menopozal semptomlar ve menstrüel düzensizlikte ⁽²⁶⁾ kullanılan bir bitki olan chaste tree; mekanizması tam belli olmakla birlikte, D1 ve D2 reseptörlerine afinite gösterir ve prolaktini seviyesini düzenler. Premenstrüel disforik sendromda, mastit, menopoz ve hiperprolaktinemide kullanılmaktadır.

Vatani Kuzey Amerika olan Evening Primrose şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, demans ⁽²⁷⁻²⁹⁾ ve kronik yorgunluk sendromunda ⁽³⁰⁾ kullanılmaktadır. Tipik kapsülleri (500 mg, 1200 mg, 1300 mg) % 9 gammalineolic acid (GLA) içerir. Türkiye'de 500 mg'lık kapsülleri evening primrose adında mevcuttur.

Menopozla bağılı disfori, anksiyete ve flushing'i önleyici olarak Black Cohosh (Actaea Racemosa L), Kuzey Amerika yerlileri tarafından kullanılmıştır. Putative etkisini gonadotropin sistem üzerine, luteinizan hormon salınımını engelleyerek gerçekleştirir. Ovarian yetmezlik tedavisinde etkin olduğu, hatta konjuge östrojen terapisinden üstün bulunduğu belirten çalışmalar mevcuttur. Premenstrüel disforik sendromda ve dismenorede verilebilir ⁽³¹⁾.

BİTKİSEL İLAÇLARIN YOL AÇTIĞI YAN ETKİLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tablo 1'de görüldüğü gibi depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan St John's Wort'un çok sayıda yan etkisi ve ilaç etkileşimi vardır. Antikolinergik yan etkilere ve gecikmiş hiper-

sensiviteye yol açabilir. Kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda, gebelik ve laktasyonda, feokrositomada, gün ışığına çok maruz kalanlarda kullanımı kontrendikedir. Fotosensivite, sedasyon, gastrointestinal bozuklukluk yapabilir ⁽¹⁾.

Sitokrom P 450 enzimi (CYP2C9 ve 3A4) ve glikoprotein (P-gp)'i indüklediği için santral sinir sistemi ilaçları (amitriptilin, buspiron, fenitoin, alprazolam, metadon, sertralin gibi), kanser ilaçları, HIV virüsü tedavisinde kullanılan ilaçlar, anti-inflamatuvar (ibuprofen gibi) ilaçlar, anti-mikrobiyaller (eritromisin, voriconazole), kardiyovasküler sistem hastalıklarında kullanılan ilaçlar (digoksin, warfarin, verapamil, nifedipin gibi), diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar (tolbutamide, gliclazide), immünomodülatörler (siklosporin vb.), oral kontraseptifler, proton pompa inhibitörleri, solunum sistemi ilaçları (teofilin vb.), statinler (atorvastatin vb.) ve MAOI ile etkileşir ⁽³²⁾.

İnsomnia ve anksiyete tedavisinde kullanılan kava, valerian, hops, passion flower, leman balm, German Chamomile, skullcap çeşitli yan etkilere yol açarlar ve kullanımları sırasında bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Örneğin, kava'ya bağılı kol ve bacak derisinde pullanma (kava dermatopatisi), allerjik reaksiyonlar, karaciğer toksisitesi ⁽³³⁾ görülebilir. Gebelik ve emzirme dönemlerinde, klinik depresyonu olanlarda, St.John's Wort veya valerian kullananlarda kava kullanımı kontrendikedir. Kava'nın benzodiazepin ya da alkolle beraber kullanımının ise koma ile sonuçlanabileceği dile getirilmektedir ⁽³³⁾. Valerian'ın, iyi tolere edilebildiği ve yan etki profilinin iyi olduğu bilinmekle birlikte santral sinir sistemi depresanlarıyla etkileşebileceği, uzun süre yüksek doz kullananlarda çekilme belirtilerinin gözlenebileceği bildirilmiştir ⁽³⁴⁾. Yine hops'un, allerji ve menstruel düzensizlik yapabildiği, sedatif hipnotikler ve alkolle etkile-

şebildiği, gebelik, laktasyon dönemi ve kanama bozukluklarında kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Ülkemizde de yaygın olarak kullanılan Passion Flower hipersensivite vaskülit, bilinç bulanıklığı ve sedasyon yapabilmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımının güvenli olmadığı bilinmektedir. İlaç etkileşimi ile ilgili çalışmalar yoktur. Oğul otu olarak bilinen Lemn Balm'ın tiroid hastalıkları, gebelik, laktasyonda kullanılmasının uygun olmadığı, santral sinir sistemi depresanları ve tiroid ilaçlarıyla etkileştiği belirtilmektedir⁽²⁹⁾. Alman papatyası olarak bilinen ve pediatrik kolik tedavisinde kullanılan German Chamomile'nin ender olarak allerji yapabildiği gözlenmiştir. Skullcap'ın; baş dönmesi, sedasyon, konfüzyon ve nöbete yol açabildiği, gebelik ve laktasyonda önerilmediği, santral sinir sistemi ilaçları ile etkileşebildiği belirtilmektedir⁽¹⁾.

Serebrovasküler yetmezlik ve demans tedavisinde etkin olduğu randomize kontrollü çalışmalarla gösterilen Ginkgo Biloba baş ağrısı ve gastrointestinal sistem rahatsızlıklarına yol açabilmekte, yaşlı serebrovasküler hastalık geçirmiş kişilerde kanama ve pıhtılaşma zamanına bakılmadan özellikle de antikoagülanlarla birlikte kullanımı kanamaya neden olabilmektedir. Anti-konvülzanlarla etkileşime girebilir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımıyla ilgili çalışmalar yoktur.

Cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılan Yohimbin ve Ginseng'in de çeşitli yan etkileri ve kullanımları sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Yohimbin trisiklik antidepressanlar, santral alfa adrenerjik blokerler, santral etkili sempatomimetikler, MAOI ve anti-muskarinik ajanlarla etkileşebilmektedir. Panik atak ve anksiyeteyi uyarıcı etkisi bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında daha da belirgin hale gelmektedir⁽¹⁾. Yohimbin ile lupus benzeri send-

rom görüldüğü de bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda çalışmalar, plazmada noradrenalin ve kan basıncını arttırdığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle hipertansiyonda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eretil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan Ginseng uykusuzluk, hipertansiyon, diyare, öfori, huzursuzluk yapabilir⁽³⁶⁾. Diyabetlilerde, hipertansiyonlularda, santral sinir sistemi ilaçları kullanımlarında birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. MAOI, sempatomimetikler, haloperidol ve sedatif-hipnotiklerle etkileşebilir.

Alkolizm tedavisinde kullanılan Kudzu'nun gebelik ve laktasyon döneminde kullanımıyla ilgili bilgi yoktur. Ciddi bir yan etki bildirilmemekle birlikte çok az sayıda olguda allerji yapabildiği bildirilmiştir⁽⁸⁾.

Premenstrüel ve menopozal semptomlarda kullanılan Chaste Tree'nin antipsikotik ilaçlarla etkileşime girdiği⁽²⁶⁾, Black Cohosh'un ise ender olarak gastrointestinal huzursuzluk, baş ağrısı ve kardiyovasküler yan etkiler yaptığı belirtilmektedir⁽²⁶⁾.

Evening Primrose kullanımında yan etki gözlenmemekle birlikte mani ve epilepside dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Fenotiazinler, streoid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, beta-blokerler ve antikoagülanlarla etkileşebilir⁽²⁹⁾.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bitkisel ilaçların "doğal olan zararsızdır" inanın yansıması olarak, hekime danışılmaksızın standart ilaç kullanım prosedürlerinden geçmeden, etkisi ve güvenilirliği değerlendirilmeden kullanılması zararlı etkilere yol açabilir.

Bitkisel ve diğer tamamlayıcı ürünlere olan ilgi-

Tablo 1. Psikiyatrik semptomların tedavisinde sık kullanılan bitkisel ilaçlar.

Bitki	Sık kullanım alanları	Kanıt kategorisi †	Yan etkiler	Önlemler, kontrendikasyonlar	İlaç etkileşimleri
Black cohosh	Menapozal semptomlar PMS Dismonere	I III III	GI sıkıntı(nadir), Baş ağrısı, Kardiovask. depresyon	Gebelik, laktasyon	Hormonal tedavi
Alman papatyası	İnsomnia Anksiyete	III III	Allerji (nadir)	Güneş allerjisi	Bildirilmemiş
Evening primrose	Şizofreni ADHD Demans	IV IV IV	Bildirilmemiş	Mani, epilepsi	Fenotiazinler, NSAID, kortikosteroidler, beta blokerler, antikoagülanlar
Ginkgo	Serebrovasküler yetersizlik semptomları Demans	I I	Baş ağrısı, GI sıkıntı	Gebelik, laktasyon, kanama riski	Antikoagülanlar
Hops	İnsomnia	III	Allerji, menstrüel düzensizlik	Depresyon, gebelik, laktasyon	Sedatif-hipnotikler, alkol (teorik olarak ikisi de)
Kava	İnsomnia Anksiyete Nöbetler	III III IV	Ekstremitelerde derisinde soyulma	Laktasyon, gebelik	Benzodiazepinler, alkol
Lemon balm	İnsomnia Anksiyete	IV III	Bildirilmemiş	Tiroid hastalıkları laktasyon, gebelik	SSS depresanları, tiroid ilaçları
Passion flower	İnsomnia Anksiyete	III III	Hipersensitivite vaskülit Sedasyon	Laktasyon, gebelik	Yetersiz bilgi
Skullcap	İnsomnia Anksiyete Nöbetler	IV IV IV	Sedasyon, konfüzyon, Nöbetler	Gebelik, laktasyon	Yetersiz bilgi
St John's wort	Depresyon	I	Fotosensitivite, GI sıkıntı, Sedasyon, Antikolinerjik	SSS hastalıkları, gebelik, laktasyon, kardiyovasküler hast., feokrositoma	SSS ilaçları, MAOI, SSRI OKS, KVS ilaçları Diyabet ilaçları, Statinler, NSAID
Valerian	İnsomnia Anksiyete	III III	Sedasyon	Gebelik, laktasyon	SSS depresanları

† Kanıt kategorisi:

I: En az 2 randomize kontrollü çalışma; II-1: İyi dizayn edilmiş, ancak randomize olmayan çalışma; II-2: İyi dizayn edilmiş kohort ya da olgu kontrollü analitik çalışma, tercihen birden fazla merkez ya da çalışma grubunda; II-3: Sonuçlar kontrolsüz deneylerden elde edilir. III: Güvenilir otoritelerin klinik deneyimleri temelindeki düşünceleri, tanımlayıcı çalışmalar ve uzman görüşleri. IV: Güvenilirlik ve etkinlikle ilgili yetersiz kanıt.

den psikiyatri de payına düşeni almıştır. Kessler ve ark. (37) ABD'de anksiyete ve depresyon tedavisi için bitkisel ilaçlar ve diğer tamamlayıcı ürünlerin çok sık olarak kullanıldığını ortaya koymuştur. Çok geniş ölçekli bu çalışmaya göre en çok kullanım nedenleri depresyon, anksiyete ve uykusuzluktur. Depresyonlu hastaların % 53.6'sının son bir yıl içinde tedavileri için tamamlayıcı ilaç kullandığı anlaşılmıştır. Werneke ve ark. (38) psikiyatrik bozukluklarda

bitkisel ilaç kullanımını gözden geçirmiş; kavanın anksiyetede en çok araştırılan ilaç olduğu ve anksiyolitik etkisiyle ilgili kanıtların olduğu sonucuna varmışlardır. Pittler ve Ernst (39), 645 hastalık bir çalışmada kavanın anksiyeteyi azalttığını, anksiyolitik etkisinin pleseboya göre üstün olduğunu bildirmiştir. Ernst (40) anksiyete azaltma etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, kava'nın hepatotoksik etkisi nedeniyle İngiltere'de pazardan çekildiğini belirtmiştir.

Miyasaka ve ark. ⁽⁴¹⁾, Passion Flower ile benzo-diazepinleri karşılaştırmış, Passion Flower'ın etkinliğiyle ilgili anlamlı bir sonuç bildirmemiştir. Yazarlar, anksiyete bozukluklarında hem valerian hem de Passion Flower kullanımını ve güvenliğiyle ilgili yorum yapmak için yeterince kanıt olmadığı konusunda birleşmiştir. Anksiyete bozukluklarında Valerian'ın etkisiyle ilgili yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 36 yaygın anksiyete bozukluğu olan hasta çalışmaya alınmış, benzodiazepin, valerian ve plesebo verilmiştir. Benzodiazepin grubunda bulunan denekler, hem plesebo hem de valerian grubuna göre anksiyete seviyesinde daha fazla azalma bildirmiştir. Yan etki bildirimlerinde üç grup arasında fark bulunmamıştır ⁽⁴²⁾.

Ernst'in ⁽⁴⁰⁾ yaptığı son dönem gözden geçirmede; St John's Wort (Hypericum Perforatum) hafif ve orta dereceli depresyonda etkili bulunan tek bitkisel preparattır. Özellikle kullanımın yaygın olduğu Alman literatürünü incelemesinde Roder ve ark. ⁽⁴³⁾, beş çalışmada 2.231 hastada St John's Wort ile konvansiyonel antidepresanları karşılaştırmıştır. Etkinlik açısından konvansiyonel antidepresan ilaçlarla St. John's Wort arasında bir fark olmadığını, yine 2.129 hastayı içeren 25 çalışmada St John's Wort'un plesebo-dan üstün olduğu sonucuna varmışlardır. Ernst, St John's Wort kullanımının bir dizi ilacın plazma düzeyini arttırabileceğini ve SSRI kullanmakta olan hastalarda psikozu tetikleme olasılığı olduğu için kullanımı konusunda uyarmıştır.

Thachil ve ark. ⁽⁴⁴⁾, depresyonda tamamlayıcı tedavilerin monoterapi olarak kullanıldığı araştırmaları gözden geçirdiklerinde, bu kritere uyan 19 çalışma saptamıştır. Depresyon tedavisinde St John's Wort, tryptophan/5-hydroxytryptophan, S-adenosyl methionine, inositol ve folat kullanılan çalışmaların hiçbirinin olumlu olarak

yorumlanmadığını, kanıt düzeyinin yeterli olmadığı, yalnızca folatın antidepresanlarla kombine edildiğinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 1'de yer alan psikiyatri alanında sık kullanılan bitkisel ilaçlardan olan St John Wort'un depresyon, Gingko Biloba'nın serebrovasküler yetmezlik ve demans, Black Cohosh'un menapozal semptomların tedavisinde kullanımıyla ilgili randomize ve kontrollü çalışmaların yapıldığı ve kanıt kategorisinin I olduğu görülmektedir. Diğer bitkisellerle (Valerian, Passion Flower, Kava vb.) yapılan çalışmaların güvenilirlik ve etkinlikle ilgili düşük kanıt kategorisinde (kanıt III ve kanıt IV gibi) yer aldıkları görülmektedir. Masum ve doğal olduklarına yaygın olarak inanılmasına karşın güvenilirlikleri ve ilaç etkileşimleri konusunda ya yeterince çalışma yapılmamış ya da yapılan çalışmaların sonuçları yetersiz kanıt kategorisinde değerlendirilmektedir. Buna rağmen, bitkisel ilaçlar yaygın olarak aktarlarda ve eczanelerde reçetesiz olarak satılmaktadır. Ticari sektörün baskısıyla da giderek tüketimi artmaktadır. Saatçioğlu ve ark. (2007), aktarlarda satılan bitkisel ürünleri bilinçsizce kullanıp sonrasında manik epizod gelişen bir olgu bildirmiştir. Bu olgu bildirimini, rasgele kullanılan bitkisel ürünlerin yol açacağı klinik sonuçlar açısından çarpıcıdır.

Ülkemizde bitkisel ilaçlar Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmaktadır. Bu ilaçların ilaç olarak ruhsatlandırma süreçlerinden geçmemeleri, etkisinin güvenilir ve usulüne uygun çalışmalarla gösterilememesi, olası yan etki ve diğer ilaçlarla etkileşimleri göz önüne alındığında ruhsatlandırılma süreçlerinden geçmeleri gerektiği hatta ruhsatlandırılmalarının ilaçlar kadar özenle yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Ülkemizde bitkisel ilaçların psikiyatri alanında

kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Birçok hekim bitkisel ilaçlar konusunda yetersiz bilgiye sahiptir. Bu nedenle hastalarının bu ilaçları kullanıp kullanmadıklarını sormamakta ya da kullandıklarını öğrendiklerinde nasıl yaklaşmaları gerektiğini bilmemektedirler. Psikiyatri pratiğimizde bitkisel ilaçları tedavi edici olarak kullanmasak bile hekimler bu ilaçlar konusunda bilgi sahibi olmalı, hastalarının sorularına yanıt verme ve hastalarının kendilerinin bilgisi dışında bu ilaçları kullanıyor olabilecekleri konusunda uyanık davranmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, A Sadock VA (eds): Herbal Medicine. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th edition, Philadelphia: Williams and Wilkins, 2411-2417, 2005.
2. Szegeci A, Kohlen R, Dienel A, Kieser M: Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570: randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 330:503-508, 2005.
3. Cohen AJ, Bartlık B: Ginkgo Biloba for Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction. *Journal Sex and Marital Therapy* 24:139-143, 1998.
4. Kasper S, Schulz V: St John's wort extract as plant antidepressant. *Praxis (Bern)* 89:51-52, 2169-77, 2000.
5. Bennet DA, Phun L, Polk JF: Neuropharmacology of St John's wort. *Ann Pharmacother* 32(11):1201-1208, 1998.
6. Linde K, Berner MM, Kriston L: St John's Wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 8(4):CD000448, 2008.
7. Pöldinger W: History of St. John's Wort. *Praxis* 89(50):2102-2109, 1994.
8. Rezvani AH, Overstreet DH, Perfumi M, Massi M: Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol Biochem Behav* 75(3):593-606, 2003.
9. Meltzer-Brody SE: St. John's Wort: clinical status in psychiatry. *CNS Spectr* 6(10):835-840, 2001.
10. Muller T, Mannel M, Murck H, Rahlfs VW: Treatment of somatoform disorders with St. John's wort: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Psych Med* 66(4):538-547, 2005.
11. Kobak KA, Taylor LV: St John's Wort versus placebo in social phobia: result from a placebo controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 25(1):51-58, 2005.
12. Hosseinzadeh H, Karimi GR, Rakhshanzadeh M: Anticonvulsant effect of Hypericum perforatum: role of nitric oxide. *J Ethnopharmacology* 98:207-208, 2005.
13. Lehman E, Kinzler E, Friedemann J: Efficacy of special kava extract in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin-a double blind placebo-controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine* 3:113-119, 1997.
14. Volz HP, Kieser M: Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders-a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 30:1-5, 1997.
15. Klimke A, Has D: L-Kavain sleep-inducing properties? *Pharm* 25, 1992.
16. Mowrey D: Valerian root, passion flower and ginkgo are the top neurotonic herbs. *Better Nutrition* 59:34, 1997.
17. Morin CM, Koetter U, Bastein C: Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 28(11):1465-1471, 2005.
18. Doyama JT, Rodrigues HG, Novelli EL, Cereda E, Vilegas W: Chemical investigation and effects of the tea of Passiflora alata on biochemical parameters in rats. *Ethnopharmacol* 96(3):371-374, 2005.
19. Akhondzadeh S, Naghavi HR: Passion Flower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 26(5):363-367, 2001.
20. Wong AHC, Smith M, Bonn HS: Herbal Remedies in Psychiatric Practice. *Arch Gen Psychiatry* 55:1033-1044, 1998.
21. Medina JH, Viola H, Wolfman C: Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptors. *Phytomedicine* 5:235-243, 1998.
22. Asano K, Takahashi T, Miyashita M: Effect of Eleutherococcus senticosus on human physical working capacity. *Planta Medica* 52:175-176,

- 1986.
23. Gaby AR: Ginkgo biloba extract: a review. *Altern Med Rev* 1:236-242, 1996.
 24. Cohen AJ, Bartlık B: Ginkgo Biloba for Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction. *Journal of Sex and Marital Therapy* 24:139-143, 1998.
 25. Rezvani AH, Overstreet DH, Perfumi M, Massi M: Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol Biochem Behav* 75(3):593-606, 2003.
 26. Ben-Arye E, Oren A, Ben-Arie A: Herbal medicine in women's life cycle. *Harefuah* 145(10):738-742, 2006.
 27. Joy CB, Mumby-Craft R, Joy LA: Polyunsaturated fatty acid (fish or evening primrose oil) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001257, 2000.
 28. Arnold LE, Pinkham SM, Voto Lato N: Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention deficit/ hiperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10(2):111-117, 2000.
 29. Wong AHC, Smith M, Bonn HS: Herbal Remedies in Psychiatric Practise. *Arch Gen Psychiatry* 55:1033-1044, 1998.
 30. Lewith G: Chronic fatigue syndrome. *Update* 50:765, 1995.
 31. Amato P, Marcus DM: Review of alternative therapies for treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 6(4):278-284, 2003.
 32. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF: Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des* 14(7):1723-1742, 2008.
 33. Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Diel KH, Herbst H, Domsche W, Lerch MM: Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava Kava. *Dtsch Med Wochenschr* 126(36):970-972, 2001.
 34. Hadley S, Pery JJ: Valerian. *Am Fam Physician* 67:1758-1758, 2003.
 35. Sandler B, Aronson P: Yohimbin-induced cutaneous drug eruption, progressive renal failure, and lupus-like syndrome. *Urology* 41:343-345, 1993.
 36. Siegel RK: Ginseng abuse syndrome problems with the panacea. *JAMA* 241:1614-1615, 1979.
 37. Kessler RC, Soukup J, Davis RB: The uses of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry* 158:289-294, 2001.
 38. Werneke U, Turner T, Priebe S: Complementary medicines in psychiatry. *Br J Psychiatry* 188:109-121, 2006.
 39. Pittler MH, Ernst E: Kava extract for treating anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003383, 2003.
 40. Ernst E: Herbal remedies for depression and anxiety. *Adv Psychiatr Treat* 13:312-316, 2007
 41. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG: Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004518, 2007.
 42. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG: Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004515, 2006.
 43. Roder C, Schaefer M, Leucht S: Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort [in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72:330-343, 2004.
 44. Thachil AF, Mohan R, Bhugra D. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *J Affect Dis* 97:23-35, 2007.
 45. Saatcioğlu O, Uğur Z, Kamberyan K, Yanik M: A Psychotic Disorder Related to Use of Herbal Preparation: Case Report. *Int'l J Psychiatry in Medicine* 37(3):279-282, 2007.