

건강보조식품과 술후 출혈

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

최 성 용 · 예 미 경

Dietary Supplements and Postoperative Bleeding

Sung Yong Choi, MD and Mi-Kyung Ye, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Daegu, Korea

There is a wide variety of dietary supplements on the market that are taken by patients of all walks of life. Unfortunately their use is self-prescribed and patients rarely view them as medication reveal their use to hospital staff. Garlic has been reported to inhibit platelet aggregation and may interact with anticoagulants and antiplatelet agents. Other alternative supplements have also been associated with potential increased bleeding, including ginkgo biloba, ginger, ginseng, and omega-3 fatty acid. It is essential for surgeons to be apprised of all substances ingested by patients, so they can identify potential adverse effects and drug interactions.

KEY WORDS: Dietary supplements · Postoperative hemorrhage · Herbal medicine.

서 론

수술을 집도하는 의사들의 가장 큰 고민 중 하나는 출혈일 것이다. 특히 술후 출혈은 수술 결과뿐만 아니라 의사-환자 관계에도 좋지 않은 영향을 주는 수가 많으므로, 수술 전 출혈 경향에 대한 철저한 혈액 검사와 함께 출혈을 야기할 수 있는 복용 약물이 있는지 확인을 거듭하게 된다.

경제적으로 안정되고 건강에 대한 관심이 증가하면서 특별한 질환이 없더라도 다양한 건강보조식품을 복용 중인 사람들이 늘고 있다. 마취전 환자 434명을 대상으로 한 연구에 따르면 전체 환자의 약 25%가 건강보조식품을 복용하고 있었으며 그 중 절반 이상이 두 가지 이상의 제품을 복용 중인 것으로 나타났다(Fig. 1).¹⁾ 또 다른 문헌에 따르면 건강보조식품을 복용하는 환자의 절반 이상이 의료인이나 식품제업자의 권고 없이 복용하고 있고, 수술 전에 의료진에게 복

용여부를 알리는 경우는 40% 미만으로 알려져 있다. 이는 대부분의 사람들이 건강보조식품은 자연 상태에서 만들어져 유해하지 않다고 생각하는 경향이 있기 때문이다.²⁾

건강보조식품 중 마늘, 인삼, 은행잎 추출물, 생강, 오메가-3 지방산 등은 지혈을 방해하여 수술 전후에 출혈을 야기할 수 있고, 항응고제나 마취제 등의 약물과 상호작용을 일으킬 수 있다고 보고되어 있지만, 의사들도 이에 대한 지식이 없는 경우가 많다. 최근 들어 건강보조식품에 대한 약리작용 및 기전, 효능, 부작용, 다른 약물과의 상호작용에 대한 연구가 이루어지고 있으며 이에 대해 Pubmed를 이용하여 각각의 건강보조식품의 이름과 bleeding 혹은 postoperative hemorrhage를 조합 검색하여 그 중 술후 출혈과 관련된 사례나 출혈기전에 대한 문헌들을 집중해서 살펴본 후 본 중설을 작성하였다.

이비인후과 영역은 좁고 깊은 시야에서 혈류가 풍부한 조

논문접수일: 2015년 6월 23일 / 수정완료일: 2015년 8월 12일 / 심사완료일: 2015년 9월 9일

교신저자: 예미경, 42472 대구광역시 남구 두류공원로 17길 33 대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel: +82-53-650-4525, Fax: +82-53-650-4533, E-mail: miky@cu.ac.kr

직을 수술하기 때문에 술후 출혈이 많은 분야 중 하나로, 본 종설에서는 술후 출혈을 일으킬 수 있는 건강식품들에 대해 정리해 봄으로써 좀 더 안전한 수술을 도모하는데 도움이 되고자 하였다.

마늘 Garlic, *Allium Sativum*

마늘은 수 천년 전부터 의학적인 목적으로 사용되어 왔다. 고대 이집트, 바빌로니아, 그리스와 로마 사람들은 치료 목적으로 마늘을 사용했다는 기록이 있고, 1858년 Pasteur가 마늘의 항균 작용을 발견한 후 1차 및 2차 세계대전에서 괴저

(gangrene)예방을 위해 사용되었다.³⁾ 마늘의 대표적인 성분은 알린(allin)이라는 유황 화합물이다. 알린은 아무런 향이 없지만 마늘 조직이 으개지는 순간 조직 안에 있던 알리나제(allinase)라는 효소와 작용해 알리신(allicin)이 되고 매운 맛과 동시에 독한 냄새를 풍긴다. 알리신 및 다양한 유황화합물질은 살균 및 항균 작용을 하며, 소화를 돕고, 면역력을 높이며, 콜레스테롤 수치와 혈압을 낮추는 효과가 있다고 알려져 있다.³⁻⁵⁾

마늘에는 항혈소판(antiplatelet), 섬유소용해(fibrinolytic) 작용이 있다. 항혈소판 작용은 마늘이 사이클로옥시제네이스(cyclooxygenase, COX)의 활동을 억제시켜 발생하며 트롬복산 A2(thromboxane A2)생성을 억제하고 프로스타사이클린(prostacyclin) 생성을 촉진 시킴으로써 혈소판 응집이 억제되며 이 작용은 마늘의 양과 상관관계가 있다(Fig. 2).⁶⁾ 또 다른 작용으로는 조직형 플라스미노겐 활성화 인자(tissue-type plasminogen activator, t-PA)에 의한 플라즈민 생성을 증가시켜 섬유소 용해성 활동을 활성화 시키고, 트롬빈 형성을 하향 조절함으로써 응고시스템을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 이와 같은 마늘의 작용은 혈소판 응집을 유의하게 감소시켜 혈전 형성이 억제되어 심혈관 질환을 예방하는 긍정적인 기능이 있으나, 출혈 시간(bleeding time)을 연장 시킴으로써 출혈의 가능성이 높아질 수 있음을 시사한다. 더구나 와파린, 헤파린 등의 항응고제를 사용중인 환자가 복용한다면 그 작용을 증대시켜 출혈의 가능성이 더욱 높아질 수 있으므로 주의가 필요하다.⁷⁾

수술 후 출혈이 마늘의 과다 복용 때문이었다는 사례들이

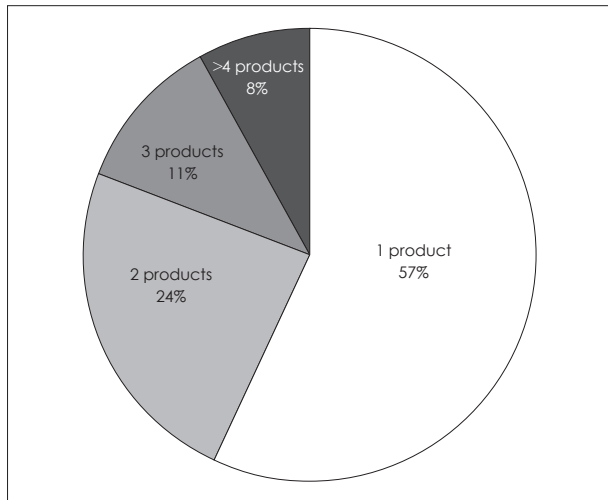


Fig. 1. Number of natural products taken per patient (adapted from reference #1).

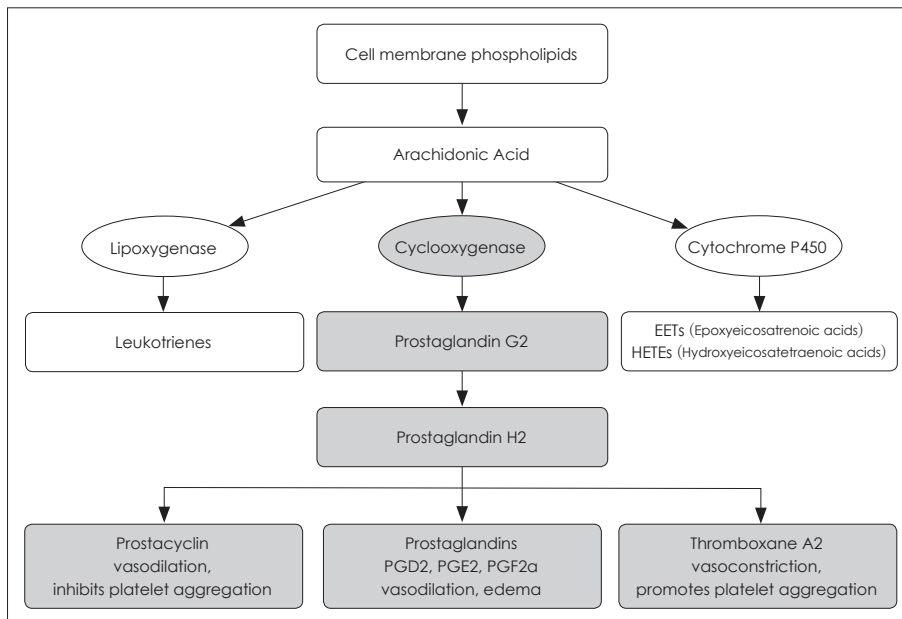


Fig. 2. The arachidonic acid cascade.

보고 되어 있다. 87세 남자가 마늘을 하루에 4쪽을 복용하여 혈소판 기능 저하로 인한 경막외 혈종이 자연적으로 발생하였으며 검사상 출혈 시간, 프로트롬빈 시간(Prothrombin time)의 연장이 확인되어 마늘 복용 중단 3일 후 정상 수치로 돌아온 사례,⁸⁾ 마늘을 복용 중이던 72세 남자가 경요도 전립선 절제술(Transurethral resection of prostate, TURP)를 시행 후 많은 양의 출혈로 인해 수술을 시행한 사례,⁹⁾ 37세 여자가 자궁 적출술 후 과다출혈로 재수술과 대량 수혈이 필요했던 사례에서도 마늘이 원인으로 밝혀졌다.¹⁰⁾ 지혈을 위한 재수술 소견상 특정 출혈 부위나 혈관 없이 수술 부위 전체에서 스며 나오는(oozing) 양상이 공통적인 소견이었다.^{9,10)} 또 안정적으로 INR(International normalized ratio)을 유지하던 와파린 사용 환자가 마늘 정제(garlic tablet)를 하루 3알 이상 8주간 꾸준히 복용하여 INR이 두 배 증가하였고, 혈뇨가 발생하였다는 보고도 있다.¹¹⁾

반면, Scharbert 등은 18명의 건강한 자원자를 대상으로 4.2 g의 생마늘을 한번 먹게 한 후 혈소판 기능검사를 시행하여 혈소판 기능에 영향이 없음을 확인하였고, 그 중 5명에게는 일주일동안 같은 양을 매일 먹게 한 후 혈소판 기능검사를 시행하여 역시 혈소판 기능에 영향이 없었음을 보고하였다.¹²⁾ 대상군이 적고, 연구 기간도 짧은 것이 단점이지만 일상적인 양의 마늘 섭취로는 수술 전 후 출혈의 위험성을 높이지 않음을 알 수 있다.

건강식품으로서 마늘을 복용할 때 권고되는 용량은 확실히 밝혀져 있지 않지만 통상 성인의 경우 하루에 생마늘 4 g (1~2쪽), 300 mg 정제 2~3회, 마늘즙 7.2 g 정도이다.³⁾ 하지만 마늘을 안전한 자연식품으로 생각하는 환자들은 권고용량보다 훨씬 더 많은 양을 섭취하는 경우가 많다.³⁵⁾ 따라서 수술을 앞둔 환자가 건강보조식품으로 마늘을 복용 중이라면 최소 1주 가량 중단한 후에 수술을 시행하는 것을 권유하고 있다.¹⁷⁾

은행 Ginkgo, Ginkgo Biloba

은행잎 추출물은 치매 증상 및 인지기능 개선, 뇌 혈류 및 말초혈액순환 개선의 효능으로 의약품으로 출시되어 판매되고 있다.¹¹⁾ 노인 및 알츠하이머 환자에 대한 연구에서 은행잎 추출물은 기억력, 주의력 및 정보처리속도와 관련된 과정을 향상시키는 효과가 있다는 결과를 보였을 뿐만 아니라¹³⁾ 적혈구 응집(erythrocyte aggregation)과 혈액의 점성(viscosity)을 감소, 자유라디칼제거제(Free radical scavenger)로 혈관벽의 이완과 미세 혈류를 개선하는 결과도 있었다.¹⁴⁾ 그

리고 아직까지 효과가 뚜렷이 증명되지는 못했지만 이명을 개선시키는 목적으로도 사용되고 있다.^{7,15)}

은행잎 추출물은 플라보노이드성분(Ginkgo-flavones)과 페르페노이드성분(Ginkgolides and Bilobalid)으로 구성되며 그 중 Ginkgolide, 특히 Ginkgolide B는 혈소판 활성화인자(platelet activating factor, PAF)의 강력한 길항제로 작용하며 직접 혈소판벽 수용체에 혈소판 활성화인자가 결합하는 것을 방해하여 혈소판응집을 억제할 뿐만 아니라 산화질소(nitric oxide, NO), 프로스타사이클린의 농도를 증가시키고 트롬복산과 피브리노겐 생성을 억제하여 혈소판 응집을 억제한다.^{11,15)} 이와 같은 작용으로 인해 출혈시간과 프로트롬빈 시간이 연장되고 출혈의 위험이 증가하게 되며 실제 은행잎 추출제로 인한 출혈이 보고된 바 있다. 은행잎 추출제를 하루 120 mg씩 복용하던 건강한 33세 여자가 복용 2년뒤 자연적으로 경막하 출혈이 발생하였고 연장된 출혈 시간이 복용중단 35일 후에야 정상화 되었다는 사례가 있었고,¹⁶⁾ 6개월간 은행잎 추출제를 복용하던 72세 여자가 경막하 출혈이 발생한 사례도 있었다.¹⁷⁾ 은행잎추출물과 항응고제를 같이 복용하는 경우 출혈의 위험은 더욱 증가하는데, 와파린을 장기간 복용하던 78세 환자에서 은행잎 추출물을 같이 복용한 이후 뇌출혈 발생이 보고된 바 있으며,¹⁸⁾ 3년 간 아스피린을 복용하던 70세 환자가 1주일간 은행잎 추출물을 복용 후 안구전방출혈이 발생하였다는 보고도 있다.¹⁹⁾

은행잎 추출물은 하루 40 mg, 3회 복용이 일반적이며, 여러 가지 목적으로 엄격한 적응증 없이 복용되고 있는 경우가 많다. 출혈시간 연장 및 출혈 합병증의 가능성을 생각할 때 수술 36시간 전 중지 하는 것을 권고하고 있다.²⁰⁾

인삼, Ginseng

인삼은 세계에서 가장 널리 알려지고 많이 팔리는 약초의 하나로 오천년 이상 동아시아에서 중요한 한약 재료로 쓰여왔다.¹¹⁾ 아시아 인삼(Panax ginseng)과 아메리카 인삼(Panax quinquefolius)이 대표적인 아종이며 항암작용, 당뇨, 비만인 사람에게서의 혈당조절 작용, 면역강제로서의 작용이 알려져 있어 광범위하게 복용되고 있다.^{21,22)}

인삼의 약리학적 작용은 대부분 스테로이드 사포닌(Steroid saponins)성분의 하나인 진세노사이드(Ginsenoside)에 의해 발현되나 진세노사이드의 종류가 37가지로 다양하고 종류에 따라 작용이 상반되는 경우도 있어 광범위하게 연구되고 있음에도 불구하고 아직 밝혀내지 못한 부분이 많다. 진세노사이드의 기본적인 작용은 일반적으로 알려진

부신흔르몬과 비슷한 것으로 알려져 있다.²³⁾²⁴⁾ 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis, HPA axis)에 작용하며, 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 분비를 촉진시켜 부신흔르몬(adrenal hormone, eg, cortisol, sex hormones, aldosterone) 생성을 증가 시킴으로써 중추신경 자극 및 각성효과, 에스트로겐 유사효과, 혈압 상승의 작용을 한다. 이런 작용으로 인해 간혹 과량 섭취 시 신경과민, 불면증, 유방통, 질출혈, 고혈압 등을 유발 할 수 있으므로 주의가 필요하다.⁷⁾²⁰⁾ 또 다른 진세노사이드의 작용으로 혈당을 강하시키는 효과가 알려져 있는데, 수술 전 공복상태에서 저혈당이 의도치 않게 발생할 수 있으므로 이에 대한 주의도 필요하다.¹⁾²⁴⁾

생체의(in vitro) 실험에서 진세노사이드는 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있었고,²⁵⁾ 동물실험에서 프로트롬빈 시간, 활성화 부분트롬보플라스틴 시간을 연장시키는 결과가 있었다.²⁶⁾ 이와 같이 인삼 자체에 항응고 효과가 있다는 연구 결과와는 역설적으로 20명의 자원자를 대상으로 한 실험에서 인삼을 복용 했을 때 INR이 유의하게 감소하여 와파린의 효과가 떨어짐을 보고한 연구도 있었다.²⁷⁾ 따라서 인삼은 수술 시 출혈의 가능성을 증가시킬 수 있을 뿐만 아니라 와파린을 사용중인 환자에게 혈전증을 유발할 수도 있기 때문에 주의가 필요하다. 일반적으로 수술 전에는 1주 가량 복용을 중지하는 것을 권고하고 있다.¹⁾²⁰⁾

생강, Ginger, Zingiber Officinale

생강은 2500년 전부터 인도와 중국에서 광범위하게 향신료와 약제로 사용되어 왔으며 우리나라에서도 고려시대부터 재배되었다는 기록이 남아있다. 주요 효능으로 멀미, 구토의 완화와 관절염, 두통에 효과가 있다고 알려져 있으며,⁷⁾ 특히 오심, 구토 완화에 대한 연구들이 보고된 바 있다.

Grontved 등은 80명의 해군 생도에게 1 g의 생강 파우더를 복용 시켰을 때 대조군에 비해 유의하게 배 멀미 증상을 완화시킬 수 있었음을 보고하였고,²⁸⁾ Fischer-Rasmussen 등은 27명의 입덧을 가진 임신부를 대상으로 250 mg의 생강 파우더를 4일간 복용 시켰을 때 대조군에 비해 유의한 증상 감소를 보고하였다.²⁹⁾ Phillips 등은 수술 1시간 전 건조된 생강 1 g을 복용 했을 때, 특별한 부작용 없이 구역과 구토를 대조군에 비해 약 50% 가량 감소시킬 수 있었다고 발표하였다.³⁰⁾ 적정 용량에 대한 문헌은 없었으나 이전 연구 결과를 바탕으로 볼 때 하루 1 g 정도의 양은 특별한 문제가 없을 것으로 판단된다.

생강의 주요구성물질은 자극성의Gingerol, Shogaol, Zingerone과 휘발성 유지(Volatile oils)의Bisabolene, Zingiberene, Zingiberol, 그리고 단백분해효소로 이루어져 있다.¹¹⁾ 이 중에서 Gingerol, 특히 6-Gingerol이 구토의 억제에 유효한 활성 물질로 알려져 있으며 위장관에 직접적인 자극을 줄뿐만 아니라 소화기관 혹은 중추신경계에 세로토닌 길항제 역할을 하는 것으로 추정되나 정확한 기전은 아직 연구가 부족한 실정이다.⁷⁾

Gingerol의 또 다른 작용으로는 생체의 실험에서 혈소판 응집을 유도하는 트롬복산 A2의 작용과 합성이 억제되고 혈소판응집을 억제하는 프로스타사이클린 합성이 촉진되어 결과적으로 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다(Fig. 2).³¹⁾ 이로 인해 프로트롬빈 시간, INR이 연장되어 출혈의 가능성이 증가되고 기존에 항응고제를 복용중인 환자에게서 상호작용이 나타날 수 있다.¹¹⁾ 인간을 대상으로 한 생체 내 실험으로는 아직 증명되지 못했지만,³²⁾ 몇몇 출혈에 대한 사례가 보고되고 있다. 항응고 치료를 받던 76세 여자 환자가 생강을 복용하고 수 주 뒤 INR이 10 이상으로 증가되며 코피가 발생하여 생강 복용중단과 비타민 K1을 투여하고 INR이 정상 범위로 되돌아간 사례가 있었다.³³⁾ 생강은 수술 전 구역, 구토를 완화시킬 목적으로 투여할 수 있을 만큼 비교적 안전한 식품이지만 미국마취과학회에서는 수술을 앞두고 건조 중량으로 하루 1 g을 초과하여 복용했을 경우 출혈의 가능성을 최소화하기 위해 수술 2주전 중단을 권장하고 있다.²⁰⁾

오메가-3 지방산 (Omega-3 fatty acid, Fish Oil)

에스키모인에게서 심혈관 질환의 발생이 현저히 낮은 것에 착안을 해 연구되기 시작하였으며 EPA(epicosapentaenoic acid)와 DHA(docosahexaenoic acid)가 대표적인 오메가-3 지방산이다. 생선에 많이 함유된 오메가-3지방산은 혈중 지질대사와 관련하여 중성 및 총 콜레스테롤 수치를 낮추고 항혈전 작용, 혈관 확장 작용 및 혈압 강하 효과가 있는 것으로 알려지면서 심혈관 질환예방에 대해 최근 더욱 활발한 연구가 진행되고 있다.³⁴⁾

생체의 연구에서 오메가-3 지방산은 COX를 억제시켜 트롬복산 A2의 합성이 감소하고 그로 인해 혈소판 응집을 감소시키는 작용이 있으며, 혈소판 활성화인자 감소, 전혈(whole blood)의 점도 감소 및 적혈구 막의 유동성(fluidity) 증가 작용도 있음이 밝혀졌다.³⁴⁾³⁵⁾ 이러한 기전을 통해 1966년부터

Table 1. Pharmacological effects and perioperative cautions of dietary supplements and recommendations for discontinuation of use before surgery

| Dietary supplements | Common uses (marketing) | Pharmacological effects | Surgical caution | Preoperative discontinuation |
|---|---|--|--|----------------------------------|
| Garlic Allium sativum | Anti-inflammatory Antihypertensive Lipid-lowering Antithrombotic | Inhibition of platelet aggregation (dose-dependent) Increased fibrinolysis Lowers serum lipid and cholesterol levels | Perioperative bleeding | At least 7 days before surgery |
| Ginkgo Ginkgo biloba | Improve cognitive deficits Circulatory stimulant Used to treat Alzheimer's disease, peripheral vascular disease, tinnitus Antioxidant | Inhibition of platelet activating factor Inhibition of platelet aggregation Decreased plasma viscosity, erythrocyte aggregation Modulates neurotransmitter activity | Perioperative bleeding Postoperative sedation | At least 36 hours before surgery |
| Ginseng Panax ginseng Panax quinquefolius | Cancer prevention Blood glucose-lowering Protect the body against stress and restore homeostasis | Inhibition of platelet aggregation Similar mechanism to steroid hormones | Perioperative bleeding Hypertension Hypoglycemia | At least 7 days before surgery |
| Ginger Zingiber officinale | Anti-inflammatory Antiemetic | Inhibition of platelet aggregation Direct stimulation of the gastro-intestinal tract, or serotonin antagonism in the gut or central nervous system | Perioperative bleeding | At least 14 days before surgery |
| Omega-3 fatty acid Fish oil | Antithrombotic Cardioprotective Antihypertensive Lipid-lowering | Inhibition of platelet aggregation Inhibition of platelet activating factor Decreased plasma viscosity Increased erythrocyte membrane fluidity | Perioperative bleeding | At least 14 days before surgery |

2003년까지 13개의 전향적인 코호트의 결과를 메타 분석한 결과 1주일에 1회 이상의 생선의 섭취가 심혈관 질환 사망률을 의미 있게 감소시키는 것으로 확인되었으며,³⁶⁾ 2003년 미국심장협회(American Heart Association, AHA)는 심혈관 질환의 예방을 위해 하루 1g의 오메가-3지방산을 섭취를 권장한 바 있다.³⁷⁾³⁸⁾

에스키모인들이 심혈관 질환의 발생이 낮은 반면, 쉽게 멍이 들거나 코피가 나며 뇌출혈의 발생률이 높은 점과 앞에 제시된 항혈전 기전을 근거로 오메가-3 지방산 복용 시 출혈 위험성에 대한 논쟁이 계속 되고 있다. 아직까지 임상 연구에서 오메가-3 지방산의 출혈 위험성이 심지어 아스피린이나 와파린과 동시에 복용을 했을 때에도 증가된다는 결론은 없었지만,³⁸⁻⁴¹⁾ 생체의 연구에서 나타난 결과들을 생각해 볼 때 수술 후 출혈의 위험성을 배제할 수 없으므로 가능성을 최소화하기 위해 미국마취과학회에서는 수술 전 2주 이상의 복용 중단을 권장하고 있다.¹⁾²⁰⁾⁴²⁾

결 론

정규 수술이 계획된 환자가 약물 복용을 하고 있을 때, 약리 작용이 잘 규명되어 있는 의약품의 경우에는 사전에 충분한 조치가 취해지지만, 건강보조식품의 경우 명확한 기전이나 효과에 대해 알려진 바가 적으며, 환자들이 인체 무해한 자연 식품으로 인지하기 때문에 복용 사실을 알리지 않는 수가 많아 술 후 출혈 등 합병증을 일으킬 수 있다(Table 1).

수술의는 출혈을 일으킬 수 있는 건강보조식품의 종류에 대해 숙지하고 술 전에 구체적인 문진을 통하여 복용을 중단하도록 지시하여 환자의 안전을 도모하여야겠고, 나아가 건강보조식품의 성분이나 효능에 대한 과학적인 연구가 더 활발히 이루어져야 할 것으로 생각한다.

중심 단어 : 건강보조식품 · 술 후 출혈 · 대체의학.

REFERENCES

- 1) King AR, Russett FS, Generali JA, Grauer DW. Evaluation and implications of natural product use in preoperative patients: a retrospective review. *BMC Complement Altern Med* 2009;9:38.
- 2) Chang LK, Whitaker DC. The impact of herbal medicines on dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 2001;27:759-63.
- 3) Tattelman E. Health effects of garlic. *Am Fam Physician* 2005;72:103-6.
- 4) Fukao H, Yoshida H, Tazawa YI, Hada T. Antithrombotic Effects of Odorless Garlic Powder Both in Vitro and in Vivo. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2014;71(1):84-90.
- 5) Fakhar H, Tayer AH. Effect of the Garlic Pill in comparison with Plavix on Platelet Aggregation and Bleeding Time. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2011;2:146-52.
- 6) Hiyasat B, Sabha D, Grotzinger K, Kempfert J, Rauwald JW, Mohr FW, et al. Antiplatelet activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Pharmacology* 2008;83:197-204.
- 7) Hodges PJ, Kam PCA. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia* 2002;57:889-99.
- 8) Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery* 1990;26:880-2.
- 9) German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol* 1995;76:518.
- 10) Erian M, McLaren. Be wary of "natural" therapy in gynecological surgery. *Int J Womens Health* 2013;20:345-9.
- 11) Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications. *J Dent Hyg* 2007;81:67-7.
- 12) Scharbert G, Kalb ML, Duris M, Marschalek C, Kozek-Langenecker SA. Garlic at Dietary Doses Does Not Impair Platelet Function. *Anesthesia & Analgesia* 2007;105:1214-8.
- 13) Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The Efficacy of *Ginkgo biloba* on Cognitive Function in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409-15.
- 14) Bone KM. Potential interaction of *Ginkgo biloba* leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: What is the evidence- Cott JM, Eisenbrand G, eds. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:764-71.
- 15) Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL. Spontaneous bleeding associated with *ginkgo biloba*: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2005;20:657-61.
- 16) Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 1996;46:1775-6.
- 17) Gilbert GJ. *Ginkgo biloba*. *Neurology* 1997;48:1137.
- 18) Matthews MK. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1933-4.
- 19) Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous HypHEMA Associated with Ingestion of *Ginkgo biloba* Extract. *N Engl J Med* 1997;336:1108-8.
- 20) Heller J, Gabbay JS, Ghadjar K, Jourabchi M, O'Hara C, Heller M, et al. Top-10 List of Herbal and Supplemental Medicines Used by Cosmetic Patients: What the Plastic Surgeon Needs to Know. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(2):436-45.
- 21) Kang SW, Min HY. Ginseng, the "Immunity Boost": The Effects of *Panax ginseng* on Immune System. *Journal of Ginseng Research* 2012;36:354-68.
- 22) Mucalo I, Jovanovski E, Rahelić D, Božikov V, Romić Z, Vuksan V. Effect of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) on arterial stiffness in subjects with type-2 diabetes and concomitant hypertension. *J Ethnopharmacol* 2013;150:148-53.
- 23) Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1685-93.
- 24) Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Zdravkovic UB, Xu Z, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:1009-13.
- 25) Kuo SC, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Antiplatelet components in *Panax ginseng*. *Planta Med* 1990;56:164-7.
- 26) Park HJ, Lee JH, Song YB, Park KH. Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from *Panax ginseng* on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. *Biol Pharm Bull* 1996;19:1434-9.
- 27) Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med* 2004;141:23-7.
- 28) Grøntved A, Brask T, Kambskard J, Hentzer E. Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. *Acta Otolaryngol* 1988;105:45-9.
- 29) Fischer-Rasmussen W, Kjær SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;38:19-24.
- 30) Phillips S, Ruggier R, Hutchinson SE. *Zingiber officinale* (ginger)-an antiemetic for day case surgery. *Anaesthesia* 1993;48:715-7.
- 31) Srivastava KC. Isolation and effects of some ginger components on platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 1986;25:187-98.
- 32) Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000;34:1478-82.
- 33) Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH. Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother* 2004;38:257-60.
- 34) Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-63.
- 35) Chamberlain JG, Chamberlain JG. Omega-3 fatty acids and bleeding problems. *Am J Clin Nutr* 1992;55:760-1.
- 36) He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.
- 37) Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Current Opinion in Lipidology* 2003;14:9.
- 38) Bays HE. Safety Considerations with Omega-3 Fatty Acid Therapy. *The American Journal of Cardiology* 2007;99:S35-S43.
- 39) Donnelly SM, Ali MA, Churchill DN. Effect of n-3 fatty acids from fish oil on hemostasis, blood pressure, and lipid profile of dialysis patients. *JASN* 1992;2:1634-9.
- 40) Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and Antithrombotic Effects of Omega-3 Fatty Acids. *The American Journal of Cardiology* 2006;98:39-49.
- 41) Harris WS. Expert Opinion: Omega-3 Fatty Acids and Bleeding-Cause for Concern? *The American Journal of Cardiology* 2007;99:S44-6.
- 42) Norred CL. A follow-up survey of the use of complementary and alternative medicines by surgical patients. *AANA J* 2002;70:119-25.