

İlaç-Bitkisel Ürün Etkileşimlerinin Önlenmesinde Eczacının Rolü

Sena İSTANBULLUOĞLU*, Ayçe ÇELİKER**

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğrencisi Ecz. Sena İstanbulluoğlu'nun 2017 yılında hazırladığı Mezuniyet Projesi'nden yararlanarak derlenmiştir.

The Role of Pharmacist in Prevention of Drug-Herbal Product Interactions

SUMMARY

The use of herbal medicines is becoming more common due to the belief that it is less toxic and safer, and this uncontrolled use increases the potential for interaction with medicines. It is recommended to limit drug prescriptions to essential drugs to be used for a reasonable time and to periodically re-evaluate the drug treatment to minimize the adverse drug-herbal product and drug-food interactions. The interaction of herbal products with medicines to be used especially in sensitive groups such as oncology patients, geriatric patients and pregnant women should be taken very seriously. The aim of this review is to create a guide explaining the commonly encountered drug-herbal product interactions with mechanisms especially for pharmacists, who are the closest health consultants to patients, and also for physicians, nurses and other health care providers; and to contribute to the rational use of drugs by increasing awareness of health providers on safe use of medicines as well as herbal products to prevent unwanted outcomes.

Key Words: Herbal product, drug-herb interactions, chemotherapeutics-herbal products, geriatrics-herbal products, alternative therapy

İlaç-Bitkisel Ürün Etkileşimlerinin Önlenmesinde Eczacının Rolü

ÖZET

Bitkisel ürünlerin kullanımı, daha az toksik ve daha güvenli olduğu inancı nedeniyle gidide yaygınlaşmaktadır ve bu kontrolsüz kullanım ilaçlarla etkileşim potansiyelini arttırmaktadır. İlaç reçetelerini mümkün olduğunca kısa süreli kullanılan temel ilaçlarla sınırlandırmak ve uygulanan tedaviyi periyodik olarak yeniden değerlendirmek, advers ilaç-bitkisel ürün etkileşimlerini en aza indirmek için şarttır. Özellikle onkoloji hastaları, geriatric hastalar ve gebeler gibi duyarlı gruplarda kullanılacak olan ilaçlarla bitkisel ürünlerin etkileşimi çok büyük bir özenle dikkate alınmalıdır. Bu derlemenin amacı, başta hastaların en yakın sağlık danışmanı olan eczacılar olmak üzere, hekimler, hemşireler gibi diğer sağlık hizmeti sunucularına sık karşılaşılan ilaç – bitkisel ürün etkileşimlerini mekanizmalarıyla birlikte anlatan bir rehber oluşturmak ve istenmeyen sonuçları önlemek için, ilaçların ve bitkisel ürünlerin güvenli kullanımı konusunda farkındalıklarını arttırmak suretiyle ilaçların akılcı kullanımına katkıda bulunmaktır.

Anahtar kelimeler: Bitkisel ürün, ilaç-bitki etkileşimleri, kemoterapötikler-bitkisel ürünler, geriatri-bitkisel ürünler, alternatif tedavi

Received: 27.02.2018

Revised: 24.04.2018

Accepted: 30.04.2018

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji-Kozmetoloji Bilim Dalı,

** Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, 06100

* Corresponding Author: Ayçe ÇELİKER

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, 06100

Tel: 0312-305 20 39,

Fax: 0312-305 20 39

e-mail: aycelike@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Günümüzde gerek kronik hastalıkların başlıca ölüm nedeni olması ve doğal seyirleri, gerekse pek çoğunda bilinen korunma ve tedavi yolları ile tam başarı sağlanamaması gibi nedenlerle hem hastalar hem de sağlık çalışanları zaman zaman değişik arayışlara girmektedir. Tüm dünyada sağlık hizmetlerinin yaklaşık %70-90'ının alternatif gelenekler ve uygulamalarla sağlandığı bildirilmektedir (Sarisen ve ark. 2005, Uzun ve ark. 2014, Kalkan Ş, 2017). Alternatif tedavi yöntemi olarak bitkisel ürünlerin kullanımı git gide daha da popüler hale gelmekte ve gelişmiş ülkelerde tahmini olarak her üç yetişkinden biri bitkisel ürünlerin de dahil olduğu alternatif tedavi yöntemlerini kullanmaktadır (Hu ve ark. 2005). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre bitkisel ilaç, bitkisel drog veya karışımları olduğu gibi veya bunların değişik preparatları halinde, etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş tıbbi ürün veya müstahzardır (Asci ve ark. 2007). Bitkisel ürünler genellikle meme kanseri (%2), karaciğer hastalıkları (%21), İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] (%22), astım (%24) ve romatolojik hastalıkları (%26) da içeren kronik tıbbi sorunları olan hastalar tarafından kullanılmaktadır (Sarisen ve ark. 2005). Ayrıca, pek çok kanser hastası, geleneksel kemoterapötik tedaviyle birlikte bitkisel kaynaklı tamamlayıcı ve alternatif ilaçlara baş vurmaktadır. Onkoloji ilaçlarının dar terapötik pencere olduğu göz önüne alındığında, bitkisel ürünlerin kullanımı etkileşim riskini arttırmaktadır. Bitkisel ürün - antikanser ilaç etkileşimleri sonucunda, kemoterapötik ilaçlardan kaynaklı beklenmedik toksik etkiler ve terapötik etkinlikte azalmalar görülmektedir (Meijerman ve ark. 2006). Bir ilacın, toksik bir etki meydana getirmek için gerekli dozunun istenen terapötik cevabı elde etmek için gerekli doza oranı olarak tanımlanan 'terapötik indeks'i (güvenlik aralığı/terapötik penceresi) dar olan ilaçlarla (varfarin, digoksin, teofilin, fenitoin gibi), bu tip etkileşimlerle karşılaşma olasılığı ciddi derecede artmaktadır (Sahin ve ark. 2003).

Doğal oldukları için toksik olmadıkları düşünülen bitkisel kökenli preparatlar ve çay şeklinde hazırlanan ürünler hem tek ilaç kullanan hem de polifarmasi uygulanan bireylerde zararlı etkiler oluşturabildiği gibi esas tedavinin etkinliğinin azalmasına veya beklenen terapötik yanıtın abartılı olmasına neden olabilir (Sahin ve ark. 2003, Sprouse ve ark. 2016). Sinerjistik terapötik etkiler uzun etki süreli ilaçların dozlarının belirlenmesini zorlaştırabilir. Bu etkileşimler hem farmakokinetik hem farmakodinamik düzeyde olabilmektedir (Hussain, 2011, Shi ve ark. 2012).

Gelişmiş ülkelerin çoğunda bitkisel ürünler yasal

olarak gıda katkısı kapsamında ele alındıkları, ilaç kabul edilmedikleri için ciddi bir kontrol ve denetime tabi tutulmamaktadır (Sarisen ve ark. 2005). Bu nedenle de örneğin ABD'de bu ürünlerin üreticilerinin pazarlama öncesi Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)]'ne güvenlik ve etkinlik belgesi sunmaları gerekmez (McFadden ve ark. 2011). Bizim ülkemizde de bu tür ürünler Sağlık Bakanlığı'ndan ilaç ruhsatı değil, Tarım Bakanlığı'ndan "Takviye Edici Gıda" şeklinde onay almaktadır. Ayrıca üreticiler, bitkisel ürünün pazarlanması sonrası herhangi bir gözetimden de muaftır. Ek olarak, bitkisel ürünlerin kullanımı; bilimsel güvenlik ve etkinlik kanıtlarının eksikliği, yetkililerin gözetim eksikliği, kalite kontrol eksikliği ve, hastalar ve sağlık hizmeti sunucularının bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri hakkındaki bilgi eksikliği de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle karmaşıklaşmıştır (Shi ve ark. 2012). Bu nedenle, bitkisel ürünlerle ilgili advers etkiler ve ilaç etkileşimleri pek bilinmemektedir (Cupp, 1999). Bu da var olan bitkisel ürünlerin daha da dikkatli ele alınmasını gerektirmektedir (Sarisen ve ark. 2005).

Bitkisel ürün - ilaç etkileşimlerinin nedenleri şu şekilde özetlenebilir (Hu ve ark. 2005):

- Hastaların %70'inin doktorlarına kullandıkları bitkisel ürünleri söylememeleri.
- Bitkisel ürünlerin geleneksel olarak kullanılması ve otoriteler tarafından klinik öncesi ve klinik değerlendirmelerinin yapılmasının gerekli görülmemesi.
- Bitkisel ürünlerin ve bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin advers etkilerini gözlemlemek için çoğu ülkede kapsamlı bir gözetim sisteminin bulunmaması.
- Tek bir bitkinin pek çok biyoaktif bileşen içermesi ve her birinin farmakolojik aktiviteye ve ilaçlarla etkileşime farklı derecelerde katkıda bulunması, ve bu durumun ilaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin altta yatan mekanizmalarının tahmin edilmesini zorlaştırması.
- Ürünlerin standardize edilmemiş olması ve bunun sonucunda advers etki ve etkileşim riskinin artması.

Halen bitkisel ürünlerden yardım uman bir çok hasta bitkisel ilacını, aktardan aldığı bitkiden ya da bitki parçalarından kendi mutfağında hazırlamakta ve genelde doktora ya da diğer bir uzmana danışmadan kullanmaktadır. Bu noktada temel sorun milyonlarca insanın bitkilere bu kadar rahatça güvenmesi ve bu bitkilerin bilinçsizce yaygın kullanımının, toplum sağlığını tehlikeye atacak pek çok soruna yol açabilmesidir. Bitkisel ürünler doğal oldukları için sıklık-

la güvenli olarak algılanır; fakat “doğal olanın her zaman güvenli demek olmadığı” bilgisinin topluma aktarılması gerekmektedir (Sarisen ve ark. 2005). Ancak tekrarlanan uyarılara rağmen, tüketiciler “doğal”ı “güvenli” ile eşit tutmaya devam etmektedir (Hussain, 2011).

Bitkisel Ürünler ile İlaç Etkileşiminin Genel Mekanizması

Reçete edilen bir ilacın etkinliği, bir ilaç, bitki, gıda maddesi veya alkol gibi uyarıcı bir maddeden önemli ölçüde etkilenirse bir “etkileşim” meydana gelmiş demektir. Bir ilacın, bitkinin veya gıda maddesinin; başka bir ilacın aktivitesine müdahale etmesine neden olabilecek birçok etkileşim mekanizması vardır (McFadden ve ark, 2011). Bitki-ilaç etkileşimleri, ilaç-ilaç etkileşimleri ile aynı farmakokinetik-farmakodinamik ilkelere dayanmaktadır (Hussain, 2011, Shi ve ark. 2012, Izzo, 2012). Potansiyel bitkisel ürün-sentetik ilaç etkileşimlerinin büyük çoğunluğu farmakokinetik orijinli olup, absorpsiyon değişiklikleri (örneğin, taşıyıcıların modülasyonu, kompleks oluşumu, gastrointestinal motilitenin ve pH'nın değişimi) ve biyotransformasyon değişiklikleri (örneğin, ilaç metabolize edici enzimlerin inhibisyonu veya indüksiyonu) şeklinde gerçekleşir. Farmakokinetik etkileşimler, ilaçların, özellikle de dar terapötik aralıktakilerin, farmakokinetik parametrelerinde (örneğin, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan [AUC], maksimum plazma konsantrasyonu [Cmax], eliminasyon yarılanma ömrü) değişiklikler meydana geldiğinde klinik açıdan önem kazanır (Shi ve ark. 2012).

Karaciğerdeki sitokrom P450 (CYP) enzimleri, pek çok ilaç da dahil olmak üzere istenmeyen veya kan yoluyla bulaşan maddeleri böbrekler tarafından daha kolay atılan bir şekle metabolize eder. Bazı bitkisel ürünler bazı ilaçların metabolizmasından sorumlu olan bu enzimleri indükleyebilir, dolayısıyla bu ilaçlar daha çabuk metabolize edilebilir ve kandaki konsantrasyonları azalabilir. Diğer taraftan, bazı bitkisel ürünler P450 hepatik enzimlerini inhibe edebilir, bu nedenle bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlar daha yavaş metabolize olurlar ve kandaki konsantrasyonları artar. Bu etkileşimler, bir ilacın konsantrasyonunu maksimum güvenli konsantrasyonunun üstüne çıkarma veya minimum etkin konsantrasyonunun altına düşürme potansiyeline sahiptir (McFadden ve ark. 2011).

Bitkisel ürünler, enzim sisteminde özellikle CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerine etki etmektedir. CYP3A4 enzimi, toplam sitokrom enzimlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmakta ve ilaçların %50'sinden fazlasını metabolize etmektedir (Gezmen ve ark. 2013). Bağırsaklarda, karaciğer ve böbrekteki P-glikoprotein

(p-gp), ilaçların emiliminde, dağılımında veya atılmasında önemli bir rol oynamaktadır. P-gp'nin inhibisyonu veya indüksiyonuyla, ilaçların plazma seviyeleri yükselebilir veya azalabilir (Mc Fadden ve ark. 2011). İlaçlar CYP ve p-gp'nin birlikte substratı olabileceği gibi ayrı ayrı da substratı olabilmektedir (Gezmen ve ark. 2013).

Farmakodinamik etkileşimler sinerjik veya antagonistik olabilir, yani bitkisel ürünler sentetik ilaçların farmakolojik ve/veya toksikolojik etkisini güçlendirebildiği gibi antagonistik etkiyle sentetik ilaçların etkinliğini azaltabilir (Hussain, 2011).

İlaçlarla Etkileşim Potansiyeli Olan Bazı Bitkiler

Burada ülkemizde aktarlardan sağlanan ya da sık kullanılan ürünlerin içeriğinde bulunan bazı bitkilerin etkileşimlerine örnekler verilmiştir.

● *Allium sativum* (Garlic) (Sarımsak)

Tarihin ilk çağlarından beri kullanılan, Alliaceae familyasına ait olan sarımsak, üzerinde en çok araştırma yapılan tıbbi bitkilerden birisidir (Asci ve ark. 2007). Sarımsaktaki aktif maddeler, başta allisin olmak üzere tiyosülfonatlar ve diğer kükürtlü bileşiklerdir (Hu ve ark. 2005). *Allium sativum*, antimikrobiyal, antihiperkolesterolemik, antihipertansif ve immunostimülan etkileri gözlenmiş, kullanımı oldukça yaygın olan bir tıbbi bitkidir. Pasteur, 1858'de sarımsağın antibakteriyel aktivitesine işaret etmiş ve bitki, Birinci ve İkinci Dünya Savaşları sırasında kangreni önlemek için antiseptik olarak kullanılmıştır (Asci ve ark. 2007). Ayrıca antiplatelet etkisiyle kalp dolaşımına karşı korunma için fayda sağladığı bilinmektedir (Hu ve ark. 2005, McFadden ve ark. 2011, Bicen ve ark. 2012). Yapılan bir çalışmada, yirmi bir günlük sarımsak tedavisinin insanlarda bağırsak veya karaciğer CYP3A4'ünü etkilemeden, P-glikoprotein bağırsak ekspresyonunu uyardığı gözlemlenmiştir (Izzo, 2012). *A. sativum* bitkisinin antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir (Basaran ve ark. 2012). Sarımsak, trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisini, tromboksan A2'yi düşürerek, nitrik oksiti arttırarak ve glikoprotein IIb / IIIa platelet reseptörlerini inhibe ederek göstermektedir. *A. sativum*'un içerdiği organosülfür bileşiklerinin pıhtılaşma mekanizmalarında aditif etkiye yol açması sonucu antikoagülan etkide, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [International Normalized Ratio (INR)] ve pıhtılaşma süresinde artış görülür (Hu ve ark. 2005). Bu antiplatelet aktivite, kardiyovasküler sistem için yararlı olsa da, aspirin, klopidogrel, varfarin ve heparin gibi antikoagülan ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilmektedir (McFadden ve ark. 2011). Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

ile birlikte kullanımında aditif antikoagülan etki görülebilir. İstenmeyen kanamalara neden olabileceğinden, yüksek miktarda sarımsak tüketimini ameliyatlardan 7-10 gün öncesinden bırakmak gerekmektedir (Asci ve ark. 2007). Sarımsak, indinavir, ritonavir, sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörlerinin plazma seviyesini azaltmaktadır (Demirezer, 2007). Sarımsak-sakinavir arasındaki etkileşim, bağırsak mukozasında p-glikoproteinlerin indüksiyonu sonucu P-gp substratı olarak bilinen sakinavirin biyoyararlanımının azalması şeklinde gerçekleşmektedir (Gezmen ve ark. 2013, Sardas, 2013). Sarımsak, antihiperlipidemik ilaçlarla da etkileşmekte, etkilerini arttırmaktadır (Hu ve ark. 2005). Dolayısıyla, sülfonilüre grubu antidiyabetiklerle eşzamanlı (klorpropamid, glimepid, gliburid vb.) fazla miktarda tüketimi hipoglisemik krizlere neden olabileceğinden çok dikkatli olunmalıdır (Asci ve ark. 2007, Sardas, 2013).

● *Cassia senna* (Senna) (Sinameki)

Cassia senna, Fabaceae familyasına ait olup, genellikle Afrika gibi tropik ve subtropik bölgelerde yetişmekte, Türkiye'ye ithal edilmektedir (Demirezer, 2007). *Cassia senna* bitkisinin kabızlık tedavisinde ve gastrointestinal ve kolorektal bölgedeki tanısal testlerde bağırsak boşaltılması amacıyla kullanımı söz konusudur. Bitki, potasyum düzeyini düşüren kortikosteroidlerle, potasyum kaybına yol açan diüretiklerle, antiaritmiklerle ve potasyum düzeyi düştüğünde tehlikeli olabilen digoksin gibi ilaçlarla beraber kullanıldığında önemli etkileşimler meydana gelebilmektedir (Sardas, 2013). Sistemik kortikosteroidlerin, su tutulumu ve potasyum kaybına yol açtığı bilinmektedir (Kayaalp, 2005). Bu durumda teorik olarak *Cassia senna* ürünleriyle kombine kullanımı sonucu hipokalemi riskini arttıracığı düşünülmektedir. Ayrıca sinameki suistimali sonucunda su ve potasyum kaybıyla sonuçlanabilen kronik diyare gelişebilmektedir (Demirezer, 2007).

● *Echinacea spp.* (Echinacea) (Ekinezya)

Astraceae familyasına ait ekinezya bitkisinin en çok kullanılan üç türü, *Echinacea purpurea*, *E. pallida* ve *E. Angustifolia*'dır. En fazla kullanılan ise (%80), *E. purpurea*'dır (Shi ve ark. 2012, Izzo, 2012, Hermann ve ark. 2012). Ekinezya, immünoestimülan etkisi nedeniyle soğuk algınlığı, grip ve solunum yolları enfeksiyonları gibi yaygın enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır (Izzo, 2012, Hermann ve ark. 2012). Bu etkisi nedeniyle teorik olarak, siklosporin, metotreksat gibi immünosupresif ilaçların etkilerini antagonize edebileceği düşünülmektedir. Söz konusu etkileşimler hakkında herhangi bir klinik rapor görünmemekle birlikte, daha fazla bilgi açığa çıkana kadar bu etkileşimlere dikkat etmek akıllıca ola-

caktır (Demirezer, 2007, Ferguson ve ark, 2011). Organ nakli uygulanmış ya da multipl skleroz, romatoid artrit gibi otoimmün bir hastalık nedeniyle tedavi gören hastalarda kullanılmaması gerektiği teorik olarak kabul edilmektedir (Asci ve ark. 2007). Ekinezya bitkisindeki bileşikler hepatotoksik özellik taşıdığından parasetamolle birlikte kullanımı hepatotoksiste riskini arttırabilmektedir. Antifungal etkili ketokonazole birlikte kullanımı ise ilaç etkisinin inhibisyonuna ve hepatotoksistenin artmasına neden olabilmektedir (Basaran ve ark, 2012). Ekinezyanın CYP1A2 enziminin inhibitörü olması nedeniyle kafein ile birlikte kullanıldığında kafein düzeyinde artma ve atılımında azalma görülebileceği düşünülmüştür (Shi ve ark. 2012, Basaran, 2012). Sonuçta, kafeinin yan etkilerinde artış (baş ağrısı, titreme ve uyuşukluk) görülebilmektedir (Williamson ve ark, 2009). Ekinezya'nın hepatik sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Dolayısıyla bu enzimle metabolize olan dar terapötik aralıklı ilaçlardan teofilinin, ekinezya ile birlikte kullanılması, ilacın kan konsantrasyonundaki artış sonucunda ciddi toksisiteye yol açabileceğinden birlikte kullanılmaması önerilir (Charehsaz ve ark. 2013).

● *Eleutherococcus senticosus* (Sibirya Ginsengi)

"Sibirya ginsengi" olarak da adlandırılan Eleuthero, "Asya Ginsengi" olarak adlandırılan *Panax ginseng* ile aynı familyaya (Araliaceae) aittir (Izzo, 2012). Eleuthero, yorgunluk, halsizlik veya konsantrasyon azalmasında, radyasyon veya kemoterapi gören hastaların kronik yorgunluk sendromlarında destekleyici tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bitkinin hafıza bozukluklarında da kullanımı söz konusudur (Blumenthal ve ark. 2003). Sibirya ginsengi'nin stres etkilerine karşı direnç kazandıran bir tonik ve adaptojen özelliği olduğu bilinmektedir (Hu ve ark. 2005). "Adaptojen", zararsız ve nispeten yan etkileri bulunmayan, fiziksel stres kaynaklarına karşı direnci arttıran ve normalleştirme eylemine sahip bir madde olarak tanımlanır. Ayrıca bitkinin immün sistem üzerine de etkileri vardır. Herpes simplex tip 2 enfeksiyonlarının şiddet, süre veya sıklığında, ayrıca influenza komplikasyonlarının görülme sıklığında azalma meydana getirir (Blumenthal ve ark. 2003). Yetmiş dört yaşındaki bir erkek hasta, uzun yıllardır sabit doz digoksin kullanmaktayken, serum digoksin konsantrasyonunda ani bir artış olmuş ancak toksik etkiler görülmemiştir (Hu ve ark. 2005). Serum digoksinini arttıran nedenler ortadan kaldırılmış ve hastanın serum digoksin konsantrasyonu yüksek kaldığından digoksin tedavisi durdurulmuştur. Hasta daha sonra Sibirya ginsengi aldığını açıklamış, bitkiyi almayı bıraktığında ise serum digoksin konsantrasyonu çok geçmeden kabul edilebilir bir düzeye gelmiş ve digoksin tedavisine

yeniden başlanmıştır. Hasta birkaç ay sonra ginseng almaya yeniden başlamış ve serum digoksin konsantrasyonu tekrar yükselmiştir. Bu olgu ile Sibirya ginsenginin digoksin benzeri bileşenleri içerdiği, dolayısıyla digoksin kullanmakta olanlarda etkileşime yol açtığı gösterilmiştir (Hu ve ark. 2005). Eleuthero ile birlikte uygulandığında bazı antibiyotiklerin yararlı etkilerinin arttığı rapor edilmiştir. Örneğin *Shigella* dizanterisi ve *Proteus* enterokolitlerinin tedavisinde kullanılan monomisin ve kanamisinin etkilerini potansiyelize eder (Blumenthal ve ark. 2003). Eleuthero, teorik olarak insülinin ve antidiyabetiklerin etkisinde artış yaratabilir; bu nedenle diyabetik hastalar hipoglisemik atak olasılığı nedeniyle kan glikoz düzeylerini yakından izlemelidir (Blumenthal ve ark. 2003).

● *Ginkgo biloba* (Ginkgo) (Japon Eriği)

Ginkgo biloba, Asya (Çin ve Japonya), Avrupa ve Amerika'da doğal olarak yetişmekte, Türkiye'de yetişmemektedir (Demirezer, 2007). *Ginkgo biloba* yapraklarının ekstresi (ginkgo), hafıza arttırıcı, bilişsel fonksiyonları iyileştirici, antioksidan ve antitrombosit gibi faydalı etkileri nedeniyle dünyadaki en popüler bitkisel ürünlerden biridir. *Ginkgo*'nun ana bileşenleri flavonoidler, terpenoidler ve organik asitlerdir (Hu ve ark. 2007, Shi ve ark. 2012). *Ginkgo*'nun kulak çınlaması olan hastalarda yarar sağlayabileceğini öngören çalışmalardan biri, 1999'da Ernst ve Stevinson tarafından yapılmıştır (Ferguson ve ark. 2011). Beş randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesinde, beş denekten dördü *Ginkgo*'nun kulak çınlamasının tedavisinde yardımcı olduğunu ileri sürmüştür. Buna rağmen literatürdeki çalışmaların çoğunluğu, *Ginkgo*'nun kulak çınlaması olan hastalarda etkili olmadığı sonucuna varmaktadır (Ferguson ve ark. 2011). Bitkinin ayrıca bunama ve hafıza kaybında yaşanabilen kognitif bozuklukları düzeltmede, Alzheimer hastalığının tedavisinde, serebrovasküler ve periferik düzensizliklerde, astımda kullanımı söz konusudur (Basaran ve ark. 2012). *Ginkgo biloba* bitkisi antiepileptikleri metabolize eden CYP2C19 enziminin bir indükleyicisi olması nedeniyle, tüm antiepileptiklerin terapötik kan konsantrasyonunu düşürerek ölümcül nöbetlere neden olabilmektedir. *Ginkgo*, CYP2B alt ailesindeki enzimleri de indükleyerek fenobarbital metabolizmasını da arttıracığından, birlikte kullanımlarında ilacın kan seviyesi düşecektir. *Ginkgo*'nun GABA (Gamma-aminobütirik asit) düzeylerini düşürmesi nedeniyle antiepileptik bir ilaç olan diazepamla dolaylı yoldan etkileşebilme potansiyeli ortaya çıkmaktadır (Basaran ve ark. 2012). Seksen yaşında Alzheimer hastası bir kadın günde 2 defa 20 mg trazodonla tedavi gördüğü sırada *Ginkgo* kullanmaya başlamış ve birkaç gün sonra komaya girmiştir. Bunun nedeninin *Ginkgo*'nun CYP3A4 en-

zimini indükleyerek trazodonun aktif metabolitlerine dönüşümünü hızlandırması ve metabolitin GABA salınımını değiştirmesi olduğu düşünülmektedir (Sprouse ve ark. 2016). *Ginkgo biloba* preparatlarının levodopa ile kombine kullanımının Parkinson hastalarında "off" periyodlarını arttırdığı görülmüştür (Basaran ve ark. 2012). *Ginkgo* bitkisinin, antidepresan kullanan hastalarda cinsel işlev bozukluğu semptomlarını giderebileceği bildirilmiştir (Blumenthal ve ark. 2003). *G. Biloba*'nın Platelet Aktivasyon Faktörü (PAF) üzerindeki güçlü inhibitör etkisi nedeniyle varfarin gibi antikoagülanlar, klopidogrel gibi antiplatelet ilaçlar ve aspirin gibi antitrombotik ajanlarla birlikte kullanımıyla istenmeyen kanamalar meydana gelebilmektedir (Shi ve ark. 2012, Basaran ve ark. 2012). Bitkinin pıhtılaşma mekanizmasına aditif etkilerinin olması nedeniyle ibuprofen ile birlikte kullanımında ölümcül intraserebral kanama görülebilmektedir. Aspirin ve *G. biloba*'nın birlikte kullanımında ise spontan kanama görülmesi durumunda etkileşimden şüphelenilmelidir (Cupp, 1999, Williamson ve ark. 2009). Daha fazla bilgi edinilene kadar, sarımsak, E vitamini, varfarin, aspirin, antiplatelet veya antikoagülan etkilere sahip diğer ilaç ve bitkilerin, *ginkgo* ürünleri ile etkileşime girme potansiyeli olduğu konusunda hastalar uyarılmalıdır (Cupp, 1999). Varfarinin karaciğer ve tiroid hastalıklarında ciddi etkileşimlere yol açtığına gösterilmiş olduğu dikkate alınarak, benzer özellikte kanamayı arttırıcı etki gösterebilecek *G. biloba* için de bunlar ve diğer kronik hastalarda iyi bir izlemin gerekli olduğu unutulmamalıdır (Demirkan ve ark. 2000).

Ginkgo ile kalsiyum kanal blokörü ilaçlardan nifedipin arasındaki etkileşim klinik açıdan önemlidir. Nifedipinin CYP3A4 enzimi tarafından metabolize olması ve *Ginkgo*'nun bu enzimi inhibe etmesi nedeniyle kombine kullanıldığı durumlarda nifedipinin kan düzeyi artmaktadır. Böbrek transplantasyonu öncesinde ve sonrasında siklosporin ile birlikte *ginkgo* kullanımının, PAF kaynaklı organ reddini önlemeye yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Blumenthal ve ark. 2003). *Ginkgo*'nun CYP2C19 indükleyici etkisi nedeniyle bu enzimle metabolize olan omeprazol'un kan konsantrasyonunu düşürdüğü görülmekte ve proton pompası inhibitörlerinin çoğunun benzer şekilde etkileneceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, *Ginkgo*'nun fenitoin ve valproat'ın kan seviyelerinde düşmeye neden olarak bu ilaçları alan hastalarda nöbetlere yol açabileceğini göstermektedir (Williamson ve ark. 2009).

● *Glycyrrhiza glabra* (Liquorice) (Meyan)

Glycyrrhiza glabra bitkisinin kurutulmuş kök ve rizomlarından elde edilen meyan kökü, halen yay-

gın olarak kullanılan şifalı otlardan biri olup, Batı ve Doğu tıbbında binlerce yıldır terapötik olarak kullanılmaktadır (Blumenthal ve ark. 2003). Bitki farmakolojik etkisini ana etkin maddesi olan glisirizin aracılığı ile göstermektedir (Gezmen ve ark. 2013). Ham ekstralarının üst solunum yolları enfeksiyonlarının; glisirizin'den arındırılmış ekstralarının gastrik ve duodenal ülserin tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Blumenthal ve ark. 2003). Ayrıca, çeşitli preparatları, radyoterapi alan hastalarda akciğerde meydana gelebilecek radyasyon kaynaklı komplikasyonları önlemek amacıyla, kronik hepatitte, boğaz ağrısında, öksürükte (ekspektoran olarak), dispepside, bronşitte, farenjitte kullanılmaktadır (Blumenthal ve ark. 2003). Glisirizinin asit, steroid metabolizmasında kortizolü kortizona çeviren bir enzimin inhibitörüdür. Ortaya çıkan kortizol fazlası, böbrekte aldosteron reseptörlerini uyarır ve idrarla potasyum atılımı artırır. Ayrıca, potansiyel olarak hipertansiyona yol açan sodyum tutulduğundan hipernatremi ortaya çıkmaktadır (McFadden ve ark. 2011). Yapılan bir çalışmayla, *Glycyrrhiza glabra*'nın, antihipertansiflerin etkisini azaltabileceği kanıtlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada 2-4 hafta süreyle günlük 50-200 mg dozda kullanılan *G. glabra* sistolik kan basıncını 13,1 mmHg'den 14,4 mmHg'ye yükseltmiştir (Basaran ve ark. 2012).

Yapılan çalışmalarla, kortikosteroidlerin (deksametazon, hidrokortizon, prednizolon vb.) ve laksatiflerin meyan köküyle birlikte tüketiminin, hipokalemiyi arttırabileceği bildirilmiştir (Williamson ve ark. 2009). Prednizolon, betametazon, deksametazon ve benzeri glukokortikoidlerin kronik kullanımı sonucu osteoporoz, hiperglisemi ve Cushing sendromu gibi ciddi yan etkiler meydana gelebilmektedir (Kayaalp, 2005). Meyan kökünün, kortizol düzeylerini yükseltme potansiyeli olduğundan, düzenli olarak ve yüksek miktarda tüketildiğinde bu yan etkiler artabilmektedir (McFadden ve ark. 2011).

● *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) (Sarı Kantaron)

Hypericum perforatum, tüm Avrupa, Doğu Asya ve Kuzey Afrika'da yetişmektedir (Basaran ve ark. 2012). Tarih boyunca, nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların (anksiyete, uykusuzluk, migren, heyecanlanma, yorgunluk vb.) tedavisinde kullanılmıştır (Schwarz ve ark. 2000). Hafif ve orta derecedeki depresyonun kısa süreli tedavisinde de kullanılabilirliği gösterilmiştir (Gezmen ve ark. 2013). Farmakolojik aktivitesi, yapısında bulunan hiperisin ve hiperforinden kaynaklanmaktadır (Schwarz ve ark. 2000, Celik ve ark. 2007). Ayrıca gastrit, gut, kanama, akciğer rahatsızlıkları ve romatizma gibi hastalıkların tedavisinde ve diüretik olarak kullanılmaktadır. Bitkinin

çeşitli preparatları yanıkları, hemoroitleri, iltihaplanmaları, böcek ısırıklarını, kaşıntıyı, güneş yanığını ve yaraları tedavi etmek için topikal olarak kullanılmıştır (Schwarz ve ark. 2000).

Sarı kantaron kullanımında en önemli sorun, birlikte kullanılan ilaçların metabolizmasını önemli ölçüde değiştirme potansiyeline sahip olmasıdır. Günümüzde reçete edilen birçok ilacın metabolizmasını gerçekleştiren CYP3A4 mikrozomal enzimleri üzerinde indükleyici etki göstermektedir ve sonuç olarak bu enzim tarafından metabolize olan klaritromisin, benzodiazepin, siklosporin, diltiazem, atorvastatin, estradiol, sildenafil, indinavir, digoksin, imatinib gibi ilaçların plazma düzeyini düşürmektedir (Gezmen ve ark. 2013).

Ayrıca, bitkinin P-gp'yi indüklediği; bunun sonucunda da ilaçların absorpsiyonunu engelleyip etkinliklerini azalttığı gösterilmiştir. Vinblastin, ketokonazol, ranitidin, kinidin, eritromisin, verapamil, diltiazem, indinavir ve digoksin P-gp transport sisteminin indüksiyonundan etkilenen ilaçlara örnek olarak verilebilir (Elmer ve ark. 2007). Yapılan son çalışmalarda, sarı kantaronun, varfarini metabolize eden CYP3A4 enzimini indüklemesi nedeniyle, varfarin kullanan yaşlı hastalarda INR'yi azalttığı gösterilmiştir (Wittkowsky, 2001). Buna ek olarak sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, 14 gün boyunca günde üç kez 300 mg sarı kantaron kullanımının, klopidogrel in antitrombosit etkisini arttırdığı gözlenmiştir (Shi ve ark. 2012). Hiperkolesterolemisi olan hastalarda 4 hafta süreyle günde iki kez kullanılan sarı kantaron ve atorvastatin arasında bir etkileşim gözlenmiştir. Sarı kantaron, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve total kolesterolün serum düzeyini önemli ölçüde arttırmakta; bu da, sarı kantaronla birlikte uygulanması durumunda atorvastatin dozunu arttırmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (Shi ve ark. 2012). Bitkinin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve mono amin oksidaz (MAO) inhibitörü ilaçlar ile etkileşimi sonucu 5HT1A reseptörünün aşırı uyarılması ile beyinde serotonin birikmekte ve "Serotonin Sendromu" oluşabilmektedir (Gezmen ve ark. 2013). Bu nedenle antidepresanlarla birlikte kullanılmaması gerekir (Wittkowsky, 2001). Kronik depresyon öyküsü olan 50 yaşındaki bir kadın 8 aydır kullandığı paroksetini (40 mg / gün) 10 gün boyunca kesmiş ve 600 mg sarı kantaron tozu ile tedavisine devam etmiştir. O süreç boyunca hiçbir yan etki görülmemiştir ancak hasta, sarı kantaron tedavisinin 10. gününde, uymakta zorluk yaşadığı gerekçesiyle 20 mg'lık bir paroksetin dozu almış ve bunun üzerine halsizlik, uykuslukluk gibi santral sinir sistemi (SSS) semptomları gelişmiştir. Yani sürekli kullandığı paroksetin tedavisi kesilip sarı kantaron tedavisine geçildiğinde belirgin

bir yan etki görülmezken, devam eden sarı kantaron tedavisine paroksetin eklendiğinde yan etkiler meydana gelmiştir. Bu da sarı kantaronun bazı bileşenlerinin klinik olarak önemli MAO inhibitörü etkilerine sahip olabileceğini düşündürmektedir (Cupp, 1999, Schwarz ve ark. 2000).

Özetle, bu bitkinin gerek farmakodinamik gerekse farmakokinetik etkileşim potansiyeli yüksektir ve reçeteli ilaçlar kullanan hastaların sarı kantaron içeren bitkisel ürünler kullanmamaları önerilmelidir (Shi ve ark. 2012).

● *Panax ginseng* (Asian Ginseng) (Ginseng)

Panax ginseng bitkisinin en çok bilinen ve kullanılan iki türü, Asya ginsengi (*Panax ginseng*) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*)'dir (Ferguson ve ark. 2011). Farmakolojik etkilerin çoğunu yapılarında bulunan ginsenoidler aracılığı ile gerçekleştirirler (Gezmen ve ark. 2013). *Panax ginseng*, anti-hipertansif, nöroprotektif, antioksidan, hipolipidemik, immüno-stimülan, ülser iyileştirici ve anti-kanser etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir bitkidir (Hu ve ark. 2005). Ginsengin serum trigliseridini, total kolesterolü, LDL kolesterolü azaltıcı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünü arttırıcı etkisi olduğu kabul edilmektedir (Rouhi-Boroujeni ve ark. 2015). Ginseng'in kafeinli içeceklerle birlikte alınması durumunda hipertansiyon ve sinirlilik bildirildiğinden dikkatli olunması önerilmektedir (Morgan ve ark. 2000). *Panax ginseng*'in tip 2 diyabetli hastalarda 8 haftadan uzun süre kullanımında açlık kan şekeri ve HbA1c seviyesini düşürdüğü ve tokluk kan şekeri hızla azalttığı için hipoglisemi ataklarına neden olabileceği gösterilmiştir (Gezmen ve ark. 2013). Bitkinin insülin gibi hipoglisemik ilaçlarla birlikte kullanımı sonucunda insülin etkisinde artışla karşılaşılabilir (Basaran ve ark. 2012).

Bitkinin furosemid, torsemid, bumetanid ve etakrinik asitle birlikte kullanımı sonucunda da diüretik etki azalabilmektedir. *P. ginseng* preparatlarının CYP3A4 enzimini inhibe ederek nifedipin metabolizmasını etkilemesi nedeniyle birlikte kullanımlarında nifedipinin plazma konsantrasyonlarında, etkisinde ve yan etkilerinde artış, dolayısıyla toksisite görülebilmektedir (Basaran ve ark. 2012).

● *Piper methysticum* (Kava)

Piperaceae familyasına ait olan kava bitkisinin anksiyete ve kaygı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (Hussain, 2011, Shi ve ark. 2012, Izzo, 2012). Ayrıca baş ağrısı, epilepsi, solunum yolu enfeksiyonu ve üriner enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır (Gezmen ve ark. 2013). Bitkinin farmakolojik etkisini göstermesini sağlayan kavalakton ve kavapiron bileşenleridir. Kava bitkisi, vücutta çeşitli serebral

fonksiyonlar üzerine etki etmektedir. GABA reseptörüne bağlanmakta, noradrenalin ve dopamin inhibisyonunu arttırmakta, MAO-B'yi inhibe etmekte ve sodyum iyon kanal reseptörünü bağlayıcı etki göstermektedir (Gezmen ve ark. 2013). Yapılan çalışmalarla, kava bitkisinin, barbitüratlar, psikostimülan ilaçlar veya santral sinir sisteminde etkili olan diğer maddelerle (alkol vb.) eşzamanlı tüketilmesinin, SSS depresyonu oluşturabileceği gösterilmiştir (Blumenthal ve ark. 2003). Kava ve kavalakton CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerini inhibe etmektedir. Heksobarbital gibi barbitüratlar CYP2C9 enzimi ile metabolize olduğundan kava ve barbitüratın kombinasyonu ilacın metabolizmasını inhibe etmektedir. Kava bitkisi levodopa ile kullanıldığında levodopanin etkinliğini azaltmaktadır (Gezmen ve ark. 2013). Parasetamol ile kombine kullanımında ise hepatotoksisite ve nefrotoksisite riskinde artış meydana gelmektedir (Demirezer, 2007). Kava, opioid analjeziklerle birlikte kullanımında SSS depresyonuna yol açabileceğinden ve anestezi ilaçlarının etkisini arttırabileceğinden operasyondan 24 saat öncesinde bırakılması önerilmektedir (Demirezer, 2007, Sardas, 2013).

● *Serenoa repens* (Saw Palmetto) (Cüce Palmiye)

Saw palmetto, Teksas, Florida, Gürcistan ve Güney Carolina'da yetişen cüce bir palmiye ağacıdır (Meadows ve ark. 2000). *Serenoa repens* meyvelerinden elde edilen ekstratlar, özellikle yaşlılarda görülen benign prostat hiperplazisi ve üriner hastalık semptomlarının tedavisinde en yaygın olarak kullanılan bitkisel preparatlardır (Shi ve ark. 2012, Izzo, 2012). Bitkinin farmakolojik aktivitesi içeriğindeki serbest yağ asitleri ve sterollerden kaynaklanmaktadır (Izzo, 2012). İki klinik çalışmada sağlıklı gönüllülerde Saw palmetto'nun CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4 üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Hussain, 2011, Shi ve ark. 2012, Izzo, 2012). Saw palmetto genel olarak güvenilir kabul edilmektedir ancak aktif bileşenlerinden biri olan β -sitosterol kimyasal olarak kolesterole benzediğinden kandaki konsantrasyonunun artması daha önce kalp krizi geçirmiş insanlarda kalp hastalıklarının şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmektedir (Asci ve ark. 2007). Bitkinin, siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz aktivitesini inhibe edici etkisinden dolayı platelet fonksiyonlarını bozarak operasyon sırasında ani kanamaya neden olabileceği bildirilmiştir. Bir olgu örneğinde, 61 yaşındaki bir erkek, varfarin ve simvastatin kullanmaktadır ve INR'si 2.4 civarında seyretmektedir. Beş gün boyunca saw palmetto ekstresi içeren bir ürün aldıktan sonra, INR'sinde 3.4'lük bir artış olmuş, ürünü kestikten sonra bir hafta içinde INR'si önceki değere düşmüştür. Bu nedenle ameliyata girecek veya dental operasyon uygulanacak hastalar, pıhtılaşma bozukluğu

olanlar ve kanama riskini arttıran ilaçları kullananlar önceden uyarılmalıdır (Williamson ve ark. 2009). Ayrıca saw palmetto, vücudun östrojen ve testosterona olan yanıtını etkileyebileceğinden, prostat büyümesi tedavisinde finasterid benzeri ilaç kullananlar ve meme kanseri, uterus kanseri gibi hormonal duyarlılığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bitkinin prostat kanseri olan erkeklerde kullanımı kontrendikedir (Asci ve ark. 2007).

• ***Silybum marianum* (Milk thistle) (Devedikeni)**

Devedikeni sütü preparatları, Asteraceae familyasına ait olan *Silybum marianum*'dan elde edilmekte ve fitoterapötik olarak karaciğer hastalıklarını (alkolik karaciğer hastalıkları, akut veya kronik viral hepatit, toksin kaynaklı karaciğer hastalıkları vb.) ve prostat kanserini tedavi etmek ve bu hastalıklara karşı koruma amacıyla kullanılmaktadır (Hussain, 2011, Shi ve ark. 2012, Izzo, 2012, Gurley ve ark. 2012). Ana aktif maddeleri flavolignan, silimarin ve silibin (%70)'dir (Ferguson ve ark. 2011, Gurley ve ark. 2012). Emziren anneler tarafından süt üretimini teşvik ettiği için yararlandığı bildirilmektedir. Ayrıca yatıştırıcı ve anti-depresan olarak ve dispepsi şikayetlerinde de kullanımı söz konusudur (Asci ve ark. 2007). Yapılan çalışmalarla deve dikeninin aktif bileşeni olan silimarin'in metronidazolün plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir (Williamson ve ark. 2009). Silimarinin, karaciğer CYP2C9 enzimini inhibe etmesi sonucu losartan ile birlikte kullanımıyla CYP2C9 - bağımlı metabolit oranı düşmektedir (Gezmen ve ark. 2013). Deve dikenini sütünün glisemi düzeylerini düşürme özelliği nedeniyle, tip 2 diyabetli hastalarda, farmakodinamik etkileşimler gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle, deve dikenini sütü, hipoglisemik ajan almakta olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

lıdır (Shi ve ark. 2012).

• ***Valeriana officinalis* (Valerian) (Kedi Otu)**

Valerianaceae familyasına ait bir bitki olan kediotunun tıbbi kısımları yer üstü kısımlarının kurutulmasıyla elde edilmekte ve kuru köklerinden de tıbbi açıdan yararlanılmaktadır (Izzo ve ark. 2012, Basaran ve ark. 2012). Kediotu, genellikle uykuyu teşvik ettiği bilinen diğer bitkilerle [örn. şerbetçi otu, tutku çiçeği (*Passiflora incarnata*), melisa, lavanta ve papatya] bir arada kullanılmaktadır. Birincil endikasyonları arasında anksiyete, uykusuzluk, uyku düzensizliği, sinirsel bozukluklara bağlı huzursuzluk yer almaktadır (Blumenthal ve ark. 2003). Ayrıca, antispazmodik, gaz giderici ve hafif analjezik özellikleri de vardır. Farmakolojik etkisini içerdiği seskiterpenler (valerenik asit) aracılığı ile sağlamaktadır. GABA nörotransaminasyonunu artırarak uyku ve sedasyona yol açmaktadır. Sitokrom P450 sisteminde CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini indüklemekte ve bazı ilaçların metabolitlerine yıkılımını arttırarak karaciğerde toksisiteye neden olmaktadır (Gezmen ve ark. 2013). *V. officinalis* SSS depresanlarının (benzodiazepinler, opioidler, genel anestezipler, barbitüratlar ve sedatifler) etkilerini potansiye edebilmektedir. Birlikte kullanımları halinde bitkinin benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA aktivitesi göstermesi nedeniyle SSS depresyonunda artma görülebilmektedir (Basaran ve ark. 2012). Lorazepam tedavisi sırasında kediotu ve passiflora kullanan bir hastada el titremesi, baş dönmesi ve kas yorgunluğu bildirilmiştir. Ayrıca, antidiyareik ilaç loperamidi, sarı kantaron ve kediotu ile birlikte alan bir hastada akut deliryum atağı bildirilmiştir (Hu ve ark. 2005, Izzo ve ark. 2012). Tablo 1'de sık karşılaşılan ilaç-bitkisel ürün etkileşimlerine yer verilmiştir.

Tablo 1. Sık Görülen İlaç-Bitkisel Ürün Etkile-

BİTKİSEL ÜRÜN	İLAÇ	ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	SONUÇ
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	Aspirin, klopidogrel, varfarin, heparin ve NSAİİler	Sarımsak, trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisini, tromboksan A2'yi düşürerek, nitrik oksiti arttırarak ve glikoprotein IIb / IIIa platelet reseptörlerini inhibe ederek göstermektedir (McFadden ve ark. 2011).	<i>A. sativum</i> ' un içerdiği organosülfür bileşikleri pıhtılaşma mekanizmalarında aditif etkiye yol açar. Antikoagülan etkide, INR'de ve pıhtılaşma süresinde artış görülür (Hu ve ark. 2005).
	İndinavir, ritonavir, sakonavir	Sarımsak, bağırsak mukozasında P-glikoproteinleri indüklemektedir (Gezmen ve ark. 2013, Sardas, 2013).	P-glikoprotein substratı olarak bilinen sakonavirin biyoyararlanımı azalır (Demirezer, 2007, Sardas, 2013).

<i>Echinacea spp.</i> (Ekinezya)	Siklosporin, metotreksat	Ekinezya, immüno stimulan etkisi nedeniyle teorik olarak immüno supresif ajanların etkisini antagonize etmektedir (Williamson ve ark. 2009, Ferguson ve ark. 2011).	Organ nakli uygulanmış ya da multipl skleroz, romatoid artrit gibi otoimmün bir hastalık nedeniyle tedavi gören hastalarda kullanılmaması gerektiği teorik olarak kabul edilmektedir (Asci ve ark. 2007).
	Kafein	Ekinezya, kafeinin metabolizmasında rol oynayan CYP1A2 enziminin inhibitörüdür (Basaran ve ark. 2012).	Birlikte kullanılmaları halinde, kafein düzeyi artışı ve atılımının azalması görülebilir. Sonuçta, kafeinin yan etkilerinde artış (baş ağrısı, titreme ve uyuşukluk) olabilir (Shi ve ark. 2012, Williamson ve ark. 2009).
	Teofilin	Ekinezya, teofilinin metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 enziminin inhibitörüdür (Charehsaz ve ark. 2012).	Kombine edilmeleri halinde kan konsantrasyonunda artış olabilir (Charehsaz ve ark. 2012).
<i>Ginkgo biloba</i> (Japon Eriği)	Tüm anti epileptikler	Ginkgo, CYP2C19 enziminin bir indükleyicisidir. Bu enzimle metabolize olan anti epileptiklerin kan konsantrasyonu düşer (Basaran ve ark. 2012).	Ölümcül nöbetler meydana gelebilir (Basaran ve ark. 2012).
	Aspirin, varfarin, klopidogrel	<i>G. biloba</i> , PAF üzerinde güçlü inhibe edici etki göstermektedir (Shi ve ark. 2012).	Kombine edilmeleri halinde istenmeyen kanamalar meydana gelebilir (Ör: İntraserebral kanama) (Cupp, 1999, Williamson ve ark. 2009).
	Omeprazol	Ginkgo'nun CYP2C19 indükleyici etkisi bulunmaktadır (Williamson ve ark. 2009).	Bu enzimle metabolize olan omeprazol'un kan konsantrasyonu düşmektedir (Williamson ve ark. 2009).
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan)	Tiyazit ve kıvrım diüretikleri, deksametazon, hidrokortizon, prednizolon, laksatifler.	Meyan kökü, yüksek dozlarda ve/veya uzun süre kullanıldığında hipokalemiye neden olabilir (Gezmen ve ark. 2013).	Tiyazit ve kıvrım diüretikleri, kortikosteroidler, ve laksatifler ile kombine edildiğinde hipokalemi ve kalp durması meydana gelebilir (Williamson ve ark. 2009).
<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı Kantaron)	Klaritromisin, benzodiazepin, siklosporin, diltiazem, atorvastatin, varfarin.	Sarı kantaron, CYP3A4 mikrozomal enzimlerini indükleyici etki göstermektedir (Wittkowsky, 2001).	Sarı kantaron ile birlikte bu enzim tarafından metabolize olan ilaçların kullanılması, ilacın plazma düzeyini düşürmektedir (Gezmen ve ark. 2013).
	Vinblastin, ketokonazol, ranitidin, kinidin, eritromisin, verapamil, diltiazem, indinavir, digoksin.	Bitkinin p-gp'yi indüklediği gösterilmiştir (Gezmen ve ark. 2013, Sardas, 2013).	Bunun sonucunda ilaçların absorpsiyonunu engelleyip etkinliklerini azalttığı gösterilmiştir (Sardas, 2013).
	Atorvastatin	Sarı kantaron, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDP) ve total kolesterolün serum düzeyini önemli ölçüde arttırmaktadır (Shi ve ark. 2012).	Sarı kantaronla birlikte uygulanması durumunda atorvastatin dozunu arttırmak gerekebilir (Shi ve ark. 2012).
	SSRI ve MAO inhibitörleri	Sarı kantaron, MAO enzimini inhibe edebileceği gibi, serotonin, dopamin, norepinefrin düzeylerinde artışa da yol açabilir (Erdem ve ark. 2008).	Kombine kullanılmaları durumunda 'Serotonin sendromu' gerçekleşebilir (Gezmen ve ark. 2013). Bu nedenle antidepressanlarla birlikte kullanılmaları gerekir (Erdem ve ark. 2008).

<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	İnsülin	Bitkinin tip 2 DM hastalarında 8 haftadan uzun süre kullanımında açlık ve tokluk kan şekerini azalttığı gösterilmiştir (Gezmen ve ark. 2013).	Kombine kullanıldıklarında, insülinin etkisinde artışa ve hipoglisemiye neden olabileceği belirlenmiştir (Basaran ve ark. 2012).
	Nifedipin	<i>P.ginseng</i> preparatları nifedipinin metabolizasyonundan sorumlu CYP3A4 enzimini inhibe etmektedir (Basaran ve ark. 2012).	Nifedipinle bitkinin birlikte kullanımıyla ilacın plazma konsantrasyonunda, etkisinde ve yan etkilerinde artış, dolayısıyla toksisite görülebilir (Basaran ve ark. 2012).
<i>Silybum marianum</i> (Devedikeni)	Losartan	Bitki, losartan metabolizmasından sorumlu CYP2C9 enzimini inhibe etmektedir (Gezmen ve ark. 2013).	Birlikte kullanılmaları durumunda losartanın metabolizasyonu azalır (Gezmen ve ark. 2013).
<i>Valeriana officinalis</i> (Kediotu)	Benzodiazepinler, opioidler, genel anestezikler, barbitüratlar ve sedatifler.	Bitki, benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA aktivitesi göstermesi nedeniyle SSS depresanlarının etkilerini potansiyel olarak edebilir (Basaran ve ark. 2012).	Birlikte kullanılmaları halinde artmış SSS depresyonu görülebilir (Basaran ve ark. 2012).

Riskli Gruplarda İlaç-Bitkisel Ürün Etkileşimleri

Geriatric Hastalarda Kullanılan Bitkisel Ürünlerin Bazı İlaçlarla Etkileşimi

İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yaşla birlikte değişmektedir. İlaçların emilimi, vücutta dağılımı, metabolizması, atılımı ve reseptör seviyesindeki değişikliklere bağlı olarak ilaçlara verilen yanıt yaşlı bireylerde farklılıklar göstermektedir. Yaşla birlikte mevcut kronik hastalık sayısının artması, reçete edilen ilaçların yanı sıra reçetesiz ilaç kullanımının ve alternatif tedavilerin yaygınlığının artması, yaşlılarda birden fazla ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimlerinin görülmesinin en önemli nedenleridir (Dedeli ve ark. 2011). Yetişkinleri kapsayan yeni bir çalışmada reçeteli ilaç, vitamin/mineral, bitkisel/doğal ürünlerin tümünün kullanım sıklığının yaşla birlikte arttığı ve her yaş grubunda kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Asci ve ark. 2007).

Yaşlı insanlarda en sık rastlanan sağlık sorunları, omurga veya sırt rahatsızlıkları, artrit/romatizma, kalp hastalıkları, hipertansiyon ve depresyondur. Buna göre, bu yaş grubunda en yaygın kullanılan ilaçlar NSAİİler, antihipertansifler ve antidepresanlardır (Genser, 2008).

Hastaların %70'inin bitkisel ürün veya (besinlerle ilaçların kesişme noktası olan işlevsel gıdalar olarak da tanımlanabilen) nütrosötikler gibi destekleyici ürünler kullandığını, çekindiği veya (eczaneler dışında satılan bu tip ürünlerin fizyolojik bir etkisi bulunmadığı düşüncesiyle) gerek görmediği için hekim veya diğer sağlık görevlilerine bildirmediği gösterilmiştir. Sonuç olarak, hastanın bu tip ürünleri kullanımının diğer ilaçlarla etkileşimin yanı sıra, bazı hastalık semptomlarını gizleyebilmek, hekimin doğru tanı koymasını önleyebileceği bildirilmektedir (Dedeli ve ark. 2011).

Elli yaşından büyük bireylerin %13-33'ünün çe-

şitli amaçlarla bitkisel ürün kullanmakta olduğunu gösteren bir çalışmada bitkisel ürün kullananların %20'den fazlasının bunları tedavileri için verilen diğer ilaçlarla birlikte kullandığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, yaşlı bireylerin bitkisel ürünler/karışımları "sağlıklı kalmak", "direnci arttırmak", "hastalıklardan korunmak" için kullandıkları belirlenmiştir (Dedeli ve ark. 2011). Ülkemizde yaşlıların tamamlayıcı ve alternatif tedavileri uygulama durumlarının incelendiği bir başka çalışmada yaşlıların bitkisel ürünleri grip, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve eklem ağrısı için kullandığı bildirilmiştir. Yurt dışında diyabetli yaşlı bireylerle yürütülen bir çalışmada yaşlıların sıklıkla kullandığı bitkisel ürünler/karışımların sarımsak, limon, ekinezya, ginkgo biloba, ginseng, sarı kantaron, kedi otu olduğu bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların bitkisel ürünleri/karışımları kullanma durumlarını inceleyen çalışmalarda, bu hastaların çoğunlukla prediyaliz dönemdekiler doğal ve güvenilir olduğuna inandıkları bitkisel ürünlerle, hastalığın ilerlemesini azaltmaya ve semptomları gidermeye çalıştıkları ifade edilmiştir (Dedeli ve ark. 2011).

Center for Disease Control and Prevention'un National Center for Health Statistics tarafından yönetilen National Health Interview Survey 2002'nin verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, tamamlayıcı ve alternatif tedaviler uygulayan 65 yaş ve üzeri bireylerin son 12 ay boyunca %90'ının bitkisel ürünler, fonksiyonel yiyecekler (sarımsak), hayvansal destek ekleri (glukozamin) içeren doğal ürünler kullandığı, sarımsağı hipertansiyon, glukozamini de eklem ve artrit için tükettiği belirtilmiştir (Genser, 2008). Yapılan bir başka çalışmada hipertansiyonu olan yaşlı bireylerin ilaç tedavisi, diyet ve tuz kısıtlaması dışında en fazla bitkisel ağırlıklı destekleyici ilaçları kullandıkları tespit edilmiştir. Ancak bu bitkiler bilinçsizce

kullanıldıklarında, kan basıncı kontrolü güçleşmekte ve çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir (Efe ve ark. 2012).

Tablo 2.'de geriatrik popülasyonda görülebilecek sık rastlanan ilaç-bitkisel ürün etkileşimlerine yer verilmiştir (Asci ve ark. 2007).

Tablo 2. Geriatrik popülasyon tarafından sık kullanılan ilaç grupları ve görülebilecek ilaç-bitkisel ürün etkileşimleri.

Bitkisel Ürün	Sık Kullanılan İlaç Grupları
<i>Ginkgo biloba</i>	Antiplatalet ve antikoagülan ilaçlar, antikonvülzanlar, antidiyabetik ve antihipertansifler
<i>Panax ginseng</i>	Antiplatalet ve antikoagülanlar, antidepresanlar, antidiyabetikler, antiaritmikler ve antihipertansifler
<i>Hypericum perforatum</i>	Antikonvülzanlar, immunosupresanlar, antikanser ilaçlar, bronkodilatörler, antikoagülanlar, kemoterapötikler, antidiyabetikler, antihistaminikler, hipoglisemik ilaçlar, kardiyovasküler ilaçlar ve opiatlar

Doktor, hemşire ve eczacı, yaşlı bireylerde ilaç tedavisinden kaynaklanan istenmeyen etkilerin önlenmesinde sorumluluk almalı ve yaşlı bireylerde yaşın ilerlemesi ile oluşarak, ilaç metabolizmasını etkileyecek değişikliklerle birlikte, bu yaş grubunda kullanılması riskli olan ilaçları, ilaç etkileşimlerini, tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini de bilmelidirler (Dedeli ve ark. 2011). Bitkisel ürünlerin yaygın olarak ve hekime danışmadan kullanılmaları nedeniyle çok sayıda yan etki ortaya çıkmakta; özellikle yaşlılarda, fizyolojik fonksiyonlar da gerilediği için, morbidite ve mortalite yönünden birçok olumsuz etkilerle karşılaşabilmektedir. Unutulmamalıdır ki "bitkisel üründür, zararı olmaz!" hoşgörüsü bir felaketle sonuçlanabilir (Aydos, 2012).

Onkoloji Hastalarında Kullanılan Bitkisel Ürünlerin Bazı İlaçlarla Etkileşimi

Bitkisel ürünlerin kullanımı yaygın olarak (%70'e varan oranda) onkoloji hastalarında da görülmektedir (Haefeli ve ark. 2014). Günümüzde en yaygın hastalıklardan biri olan kanser, insan trajedisini olarak dü-

şünülmekte ve bu hastalıktan kaynaklanan ölüm oranını her geçen gün artmaktadır (Thomas-Schoemann ve ark. 2014, Safarzadeh ve ark. 2014). Bu nedenle kanser hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin kullanımını giderek daha sık görülmektedir. Araştırmalar, kanserli kişilerin genellikle bitkisel ürünlerden destek aldığını bildirmiştir. Vinka alkaloidleri, teksanlar, podofilotoksin, kamptotesin bitkisel kaynaklı anti-kanser ajanları olarak klinikte kullanılmıştır (Safarzadeh ve ark. 2014).

Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler, konvansiyonel tıbaa ait olmayan çeşitli sağlık sistemleri uygulamaları ve ürünleri olarak tanımlanmaktadır. Bu tür tedavilerde, bitkisel ürünler, vitaminler veya tümör hedefli tedavilerle etkileşime girebilecek antioksidanlar gibi doğada bulunan maddeler kullanılmaktadır (Thomas-Schoemann ve ark. 2014). Anti-kanser etkinlik sitotoksik özelliğe sahip olmak demektir, bunun sonucunda kanser tedavisi amacıyla kullanılan bitkiler tüm hücreler için öldürücü olabilir. Bu nedenle sadece 'seçici zehir' unsurları içeren bitkiler kanser tedavisinde kullanılmalıdır (Erdem ve ark. 2009). Ginkgo, ginseng, sarımsak, ekinezya ve sarı kantaron, anti-neoplastik ilaçlar ve bunlara eşlik eden terapilerle eşzamanlı şekilde sıklıkla tüketilmekte olan bitkisel ürünlerdir (Haefeli ve ark. 2014). *Smilax excelsa* ve *Laurocerasus officinalis* türlerinin yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Salihoglu ve ark. 2010).

Kemoterapi ilaçlarının etkileşime girdiği en yaygın bitkisel ürün sarı kantaron'dur (*Hypericum perforatum*). Sarı kantaron, bir CYP3A4, 2D6, 2C9 ve 1A2 indükleyicisidir ve bu nedenle bu enzimlerden herhangi biriyle metabolize olan kemoterapi ilaçlarının eliminasyonunu artırabilir. Dasatinib, siklofosamid, irinotekan ve temsirolimus gibi kemoterapi ilaçları ile sarı kantaronun kombinasyonu, ilaçların aktivitelerini azaltabilir (Haidar ve ark. 2011).

Tablo 3.'te bazı antineoplastik ilaçlarla bitkisel ürünlerin etkileşimine yer verilmiştir (Meijerman ve ark. 2016, Thomas-Schoemann ve ark. 2014, Bilbao-Meseguer ve ark. 2015).

Tablo 3. Bazı antineoplastik ajanların bitkisel ürünlerle etkileşimleri

İlaç	Bitkisel ürün	Mekanizma	Sonuç
İmatinib	<i>Panax ginseng</i>	İmatinibin CYP3A4 enzimi ile metabolizmasının ginseng tarafından inhibisyonu	Hepatotoksisite
İmatinib	Sarı Kantaron	SK'nın CYP3A4 enzimini indüklemesi	İmatinib klerensinde artış.
Sunitinib, irinotekan	Sarı Kantaron, ekinezya	SK ve ekinezyanın CYP3A4 enzimini indüklemesi	Sunitinib ve irinotekan biyoyararlanımında azalma.
Etoposid, siklofosamid	Ekinezya	Ekinezyanın CYP3A4 enzimini indüklemesi	Etoposidin serum konsantrasyonunda azalma
Dakarbazin	Sarımsak	Sarımsağın, CYP2E1 enzimini indüklemesi	Dakarbazine etkinliğinde azalma
Bortezomib	Yeşil Çay	Yeşil çaydaki poliollerin, sitokrom P450 enzim sistemini inhibe etmesi	İlacın plazma onsantrasyonlarında ve yan etkilerinde artma
Epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (Adriyamisin-epirubisin)	<i>Ginkgo biloba</i>	<i>G.biloba</i> 'nın CYP3A4 ve CYP2C19 enzim sistemlerinin etkinliğini değiştirmesi.	İlaçların etkinliğini azaltabilir veya yan etkilerini arttırabilir

Meme kanseri hastalarında yaygın bir şekilde kullanılan ve selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) sınıfında olan tamoksifen de enzim düzeyinde birçok bitkisel ürünle etkileştiğinden, Tablo 4.'te bu etkileşimlere örnekler verilmiştir (Arslan ve ark. 2013).

Tablo 4. Tamoksifen ile etkileşim potansiyeli olan bazı bitkisel ürünler.

Tamoksifen	Soya fasulyesi	Soyada bulunan bir madde olan genistein, tamoksifenin etkinliğini düşürür.	Tamoksifen kullanan meme kanseri hastaları, soya fasulyesi ürünlerinden uzak durmalıdır.
Tamoksifen, siklofosamid, etoposid ve teniposid	<i>Valeriana officinalis</i>	<i>Valeriana officinalis</i> , CYP2C9 inhibisyonu, CYP2C19 indüksiyonu yapar.	Bu kemoterapötik ajanları kullanan hastalar <i>V.officinalis</i> 'ten uzak durmalıdır.

Bitkisel ürünler, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşime girebilmekte, toksik reaksiyonlara yol açabilmekte veya tedaviden beklenen etkinliğin azalmasına neden olabilmektedir. (Arslan ve ark. 2013, Çeliker A, 2017). Ayrıca hastaların tükettiği bitkisel ürünler araştırıldığında bunların %30'a yakınının doğadan doğrudan toplandığı ve işlenmediği görülmüştür. Dolayısıyla steril değildirler ve özellikle kemoterapi gören hastalarda bakteri ve mantar enfeksiyonuna yol açmaları kaçınılmazdır (Arslan ve ark. 2013).

Bitkisel ürünleri kullanan hastaların yaklaşık %60'ının doktorlarına bu konuda bilgi vermediği göz önüne alındığında, başta onkolog olmak üzere tüm hekimlerin bu ürünlerin istenmeyen etkileri konusunda bilgilendirilmesi ve hastalarını bitkisel ürün kullanma geçmişi hakkında ayrıntılı bir şekilde sorgulaması gerekmektedir (Arslan ve ark. 2013).

Gebelikte Kullanılan Bitkisel Ürünlerin Bazı İlaçlarla Etkileşimi

Gebelik dönemindeki kadınlara önerilen ilaçların fetusta önemli bir tehlike oluşturabileceği korkusu, güvenli ve zararsız olduklarını düşündükleri doğal bitkisel ürünleri tercih etmelerine neden olabilmek-

tedir. Birçok hamile kadın, bir sağlık mesleği mensubunun tavsiyesi olsun ya da olmasın bitkisel sağlık ürünlerinin kullanımını sürdürmektedir. Bitkisel ürünlerin güvenliliği ile ilgili belgelenmiş yeterli bilgi olmadığından, hamilelik veya emzirme döneminde bu tür ürünlerin kullanımı önerilmemektedir (Broussard ve ark. 2010). Bitkisel ürünlerin kullanımının en yaygın nedenleri mide bulantısı, kusma, şişkinlik ve mide ağrıları gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Bunu soğuk ve grip belirtileri izlemektedir (Broussard ve ark. 2010).

Hiperemesis gravidarum (HG) gebelik sırasında dehidrasyon, elektrolit bozuklukları ve olası fetal hasarlara neden olabilen ciddi ve zorlayıcı kusma hastalığıdır. Sürekli kusma varlığına rağmen, birçok hamilelik teratojenik etki meydana gelebilme ihtimali nedeniyle konvansiyonel tıbbi uygulamamayı tercih etmektedir.

Anti-kolinergik ve antihistaminik etki gösteren zencefil (*Zingiber officinale*), HG için alternatif bir tedavi şekli olabilir. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonda zencefil tüketimi trombosit agregasyonunu azaltarak kanama riskini ve aynı zamanda mide asidi üretimini arttırmaktadır (Broussard ve ark. 2010, Yıl-

dırım ve ark. 2016).

Genellikle yatıştırıcı ve rahatlatıcı etkileri için kullanılan papatya alımı ile, (*Matricaria recutita*) hamile kadınlarda düşük ve erken doğum insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bitkinin, antikoagülan etki gösterebilen kumarinleri içermesi, ayrıca kasılmayı tetikleyen özellikleri, gebelikte potansiyel olarak zararlı olduğunu düşündürmektedir (Süzgeç Selçuk ve ark. 2012).

SONUÇ

Bitkilerle tedavi, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılması ancak bilinenin-inanılanın aksine pek çok sağlık sorununa da yol açabilmesi nedeniyle sağlık çalışanlarının üzerinde önemle durması gereken bir konudur. Pek çok kişi ismini dahi bilmediği bitki karışımları satın alabilmekte ve gelişmiş dozlarda kullanabilmektedir (Sarisen ve ark. 2005). Bu nedenle doğru bilgi ve hastalık yönetiminin sağlanması için hastaneye başvuran bireylerden destekleyici tedavi kullanıp kullanmadığına ilişkin bilgi alınması, bireylere sağlık personelleri tarafından düzenli aralıklarla eğitimlerin yapılması ve danışmanlıkların verilmesi önerilmektedir (Efe ve ark. 2012).

Bitkisel ürünleri eczane dışından da marketler, aktarlar gibi pek çok yerden temin edebilmenin kolaylığı, internetten satışlarının fazla olması, bu ürünlerin kontrollerini zorlaştırmaktadır. Bu kapsamda özellikle çeşitli medya araçlarıyla sürekli toplumun gözünün önünde olan ve konuya bilimsel yaklaşım göstermeyen “popüler kişilerin” yanlış bilgilendirmeleri ve bitkisel ürün kullanımını özendiren davranışları yönetsel önlemlerle de engellenmelidir. Toksik etkilerin ve istenmeyen ilaç etkileşimlerinin önüne geçmek amacıyla ürünlerin kontrollerine ve farmakovijilans çalışmalarına önem verilmeli ve sağlık personeli tarafından hastalara gerekli uyarılar yapılmalıdır (Basaran ve ark. 2012). Bitkiler ve ilaçlar arasında gerçekleşebilecek tüm farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimler her ülkenin kendine ait ulusal farmakovijilans programı tarafından değerlendirilmelidir (Skalli ve ark. 2012).

Ülkemizde bireylerin sağlıkla ilgili konularda bilgi düzeyleri eğitilmiş gruplarda bile oldukça düşüktür. Bu nedenle, özellikle birinci basamak çalışanlarının bu konuda daha da duyarlı olması beklenmektedir (Sarisen ve ark. 2005). Bireylere bitkisel ürünlerin uygun kullanımı hakkında danışmanlık yapma sorumluluğunu benimseyen eczacılar, hızla büyüyen bu alanda, ‘nitelikli bakım’ın gelişmesini sağlayacak uzman bir kaynaktır (Atavwoda ve ark. 2012). Eczacı, başta hastaların tüketme potansiyelinin yüksek olduğu ve eczanelerden temin edebilecekleri bitkisel preparatlara, bu preparatların hangi ilaçlarla etkileşeceğine ve mekanizmalarına, ayrıca ilaçların hastanın tükettiği

besinlerle nasıl etkileşeceğine ve bu etkileşimlerin doğuracağı sonuçlara hakim olmalıdır. Daha sonra bu bilgiler ışığında, olası etkileşimleri önlemek için sağlık personelleri ve hastalarla iş birliği içinde olmalı, sağlık alanında ilaç ve bitkiler hakkında kapsamlı eğitim almış bir eczacı olarak, diğer sağlık personeline yol göstermelidir.

Bu noktada; öncelikle bireylerin sağlık ve hastalık kavramlarına bakışı, hastalıklara karşı tutum ve davranışları, hangi durumlarda ve hangi sağlık kurumlarına başvurdukları bilinmelidir. İkinci aşamada ise konu ile ilgili yanlış inanışların (bitkisel ise iyidir, zararı yoktur vb.) doğru bilgilerle değiştirilmesi süreci başlatılmalıdır. Bu aşamada sağlık hizmeti sunan ekip üyeleri birlikte hareket etmeli, toplumun katkı ve katılımını da sağlamalıdır. Üçüncü ve son aşamada ise bu müdahalenin tutum ve davranışlara olan etkisi ölçülmelidir. Unutulmamalıdır ki geleneksel yaygın yanlış uygulamaların değiştirilmesi yasal - ekonomik - toplumsal olarak desteklenebilirse zaman içerisinde etkin-sistemantik-sürekli eğitimlerle değiştirilebilir (Sarisen ve ark. 2005).

KAYNAKLAR

- Arslan, D., Tural, D., Akar, E. (2013), Herbal Administration and Interaction of Cancer Treatment, *J Palliat Med.*, 16, 11, 1466-1476.
- Asci, A., Baydar, T., Sahin G. (2007), Yaşlılarda Herbal Preparat Kullanımının ve İlaç Etkileşimlerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi, *Türk Geriatri Dergisi*, 10, 4, 203-214.
- Atavwoda, AT., Gabriel, AA. (2012), Assessment of Pharmacists Knowledge, Attitude and Practices Regarding Herbal Drug Information Services, *J Basic Clin Pharm*, 3, 3, 317-322.
- Aydos TR. (2012), Yaşlılık Döneminde Akılcı Kullanım İlkeleri, Birinci Basamak İçin Temel Geriatri Sempozyumu. 57-65, 22-23 Eylül 2012, Ankara.
- Basaran, AA., Basaran, N., Bacanlı, M. (2012), İlaç-Bitkisel İlaç Kullanımının Toksikolojik Sonuçları, *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 1, 2, 83-94.
- Bicen, C., Elver, O., Erdem, E., Kaya, C., Karatas, A., Dilek, M., Akpolat, T. (2012), Hipertansiyon Hastalarında Bitkisel Ürün Kullanımı, *J Exp Clin Med*, 29, 2, 109-112.
- Bilbao-Meseguer, I., San Jose, B., Lopez-Gimenez, L., Gil, MA., Serrano, L., Castano, M., ve ark. (2015), Drug interactions with sunitinib, *J Oncol Pharm Pract*, 21, 1, 52-66.
- Blumenthal, M., Brinckmann, J., Wollschlaeger, B. (2003), *The ABC Clinical Guide to Herbs*. Austin (Amerika Birleşik Devletleri): American Botanical Council, Austin.

- Broussard, CS., Louik, C., Honein, MA., Mitchell, AA. (2010), Herbal use before and during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 202, 5, 443.e1-6.
- Celik, S., Konkan, R., Erkmn, H., Tabo, A., Erkıran, M. (2007), Bitkisel İlaçlar ve Psikiyatride Kullanımı, *Düşünen Adam*, 20, 4, 186-195.
- Charehsaz, M., Gurbay, A., Karakilic, ME., Sahin, G. (2012), Teofilin ve Önemli Etkileşmeler, *J Clin Anal Med*. 3, 11, 117-122.
- Cupp, JM. (1999), Herbal Remedies: Adverse Effects and Drug Interactions, *Am Fam Physician*, 59, 5, 1239-1244.
- Çeliker, A. (2017), Kemoterapötiklerle İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Etkileşimleri, Onkoloji Hemşireliği Sertifika Programı Kurs Kitabı. Bölüm 2, 25 Eylül-13 Ekim 2017, Ankara.
- Dedeli, Ö., Karadakovan, A. (2011), Yaşlı Bireylerde İlaç Kullanımı, Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Uygulamalarının İncelenmesi, *Spatula DD*, 1, 1, 23-32.
- Demirezer, O. (2007), *Tedavide Kullanılan Bitkiler*, Ankara (Türkiye): MN Medikal & Nobel Tıp Kitapevi, Ankara.
- Demirkan, K., Stephens, MA., Newman, KP., Self, TH. (2009), Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States, *South Med J*, 93, 5, 448-454.
- Efe, D., Akca, NK., Kiper, S., Aydın, G., Gumus, K. (2012), Supportive methods used by the individuals with hypertension to decrease blood pressure, *Spatula DD*, 2, 4, 207-212.
- Elmer, GW., Lafferty, WE., Tyree, PT., Lind, BK. (2007), Potential Interactions between Complementary/Alternative Products and Conventional Medicines in a Medicare Population, *Ann Pharmacother*, 41, 10, 1617-1624.
- Erdem, S., Ata Eren, P. (2009), Tedavi Amacıyla Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ürünlerin Yan Etkileri, *Türk Hij Den Biyol Derg*, 66, 3, 133-141.
- Ferguson, AM., Garg, U. (2011), Relatively Safe Herbal Remedies . Dasgupta A. Editör *Herbal Supplements: Efficacy, Toxicity, Interactions with Western Drugs, and Effects on Clinical Laboratory Tests*'te. , Oxford (İngiltere): Wiley-Blackwell, Oxford. Bölüm 2.
- Genser, D. (2008), Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status, *Ann Nutr Metab*, 52, 1, 29-32.
- Gezmen, Karadag M., Turkozu, D., Topagac Kapucu, D. (2013), Bitkiler ve İlaç Etkileşimleri, *Goztepe Tıp Dergisi*, 28, 4, 164-170.
- Gurley, BJ., Fifer, EK., Gardner, Z. (2012), Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions (Part 2): Drug Interactions Involving Popular Botanical Dietary Supplements and Their Clinical Relevance, *Planta Med*, 78, 13, 1490-1514.
- Haefeli, WE., Carls, A. (2014), Drug interactions with phytotherapeutics in oncology, *Expert Opin.Drug Metab.Toxicol*, 10, 3, 359-377.
- Haidar, C., Jeha, S. (2011), Drug interactions in childhood cancer, *Lancet oncol*, 12, 1, 92-99.
- Hermann, R., Richter, OV. (2012), Clinical Evidence Of Herbal Drugs As Perpetrators of Pharmacokinetic Drug Interactions, *Planta Med*. 78, 13, 1458-1477.
- Hu, Z., Yang, X., Ho, PCL., Chan, SY., Heng, PWS., Chan, E., ve ark. (2005), Herb Drug Interactions, *Drug*, 65, 9, 1239-1282.
- Hussain, S. (2011), Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions, *Hussain Afr J Tradit Complement Altern Med.*, 8, 5, 152-163.
- Izzo, AA. (2012), Interactions between Herbs and Conventional Drugs:Overview of the Clinical Data, *Med Princ Pract*, 21, 5, 404-428.
- Kalkan, Ş. (2017), Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşimleri, *DEÜ Tıp Fakültesi Derg*, 31, 1, 49-58.
- Kayaalp, SO. (2005), *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara (Türkiye): Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara.
- McFadden, R., Peterson, N. (2011), Interactions Between Drugs And Four Common Medicinal Herbs, *Nurs Stand*, 25, 19, 65-68.
- Meadows, A., Cupp, MJ. (2000), Saw Palmetto. Editör M.J. Cupp. *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products*'da, New Jersey (ABD): Humana Press, New York. Bölüm 11.
- Meijerman, I., Beijnen, JH., Schellens, JHM. (2006), Herb-Drug Interactions in Oncology:Focus on Mechanisms of Induction, *The Oncologist*, 11, 7, 742-752.
- Morgan, A., Cupp, MJ. (2000), Panax Ginseng. Editör. M. J. Cupp. *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products*'da, New Jersey (ABD): Humana Press, New York. Bölüm.12.
- Rouhi-Boroujeni, H., Rouhi-Boroujeni, H., Heidarıan, E., Mohammadzadeh, F., Rafieian-Kopaei, M. (2015), Herbs with anti-lipid effects and their interactions with statins as a chemical antihyperlipidemia group drugs: A systematic review, *ARYA Atheroscler*, 11, 4, 244-251.

- Safarzadeh, E., Sandoghchian Shotorbani, S., Baradaran, B. (2014), Herbal Medicine as Inducers of Apoptosis in Cancer Treatment, *Adv Pharm Bull*, 4, 1, 421-427
- Sahin, G., Girgin, G. (2003), İlaç-Besin, İlaç-Alkol ve İlaç-Bitkisel Kökenli Ürün Etkileşimleri, *II.MISED*, 5, 6, 92-100.
- Salihoglu, EM., Akaydin, G., Can, EC., Akaydin, SY. (2010), Evaluation of Antioxidant Activity of Various Herbal Folk Evaluation Medicine, *FABAD J. Pharm. Sci.*, 35, 59-67.
- Sardas, S. (2013), Bitkisel Ürünler İle İlaç Etkileşimleri ve Yaratabileceği Toksikite, *Pharmaworld*, 5, 106-109.
- Sarisen, O., Caliskan, D. (2005), Fitoterapi:Bitkilerle Tedaviye Dikkat, *Sted*, 14, 8, 182-187.
- Schwarz, JT., Cupp, MJ. (2000), St. John's Wort. Editör. M. J. Cupp. *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products'da..* Editör New Jersey (ABD): Humana Press, New York. Bölüm 5.
- Shi, S., Klotz, U. (2012), Drug Interactions with Herbal Medicines, *Clin Pharmacokinet*. 51, 2, 77-104.
- Skalli, S., Bencheikh, RS. (2012), Safety Monitoring of Herb-Drug Interactions, *Drug Saf*. 35, 10, 785-791
- Sprouse, AA., Breemen, RB. (2016), Pharmacokinetic Interactions between Drugs and Botanical Dietary Supplements, *Drug Metab Dispos*, 44, 2, 162-171.
- Süzgeç Selçuk S., Eyisan, S. (2012), Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar, *Marmara Pharm J*, 16, 3, 164-180.
- Thomas-Schoemann, A., Blanchet, B., Bardin, C., Noé, G., Boudou-Rouquette, P., Vidal, M. ve ark. (2014), Drug interactions with solid tumour-targeted therapies, *Crit Rev Oncol/Hematol*, 89, 1, 179-196.
- Uzun, MB., Aykaç, G., Özçelikay, G. (2014), Bitkisel Ürünlerin Yanlış Kullanımı ve Zararları, *Lokman Hekim Journal*, 4, 3, 1-5.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (2009), *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Londra (Birleşik Krallık): Pharmaceutical Press, Londra.
- Wittkowsky, AK. (2001), Drug Interactions Update: Drugs, Herbs, and Oral Anticoagulation, *J Thromb Thrombolysis*, 12, 1, 67-71.
- Yıldırım, M., Desdicioglu, R., Kara, H., Yavuz Aşar, AF. (2016), The Use of Herbal Supplements in Pregnancy, *Ankara Med J*, 16, 2, 225-31.

