



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
ISSN: 1309-4769, e-ISSN 2667-8381, 11 (1): 13-26, 2020
DOI: 10.38137/vetfarmatoksbulleten.716684

İLAÇLARLA ETKİLEŞİM POTANSİYELİNE SAHİP HAYVAN SAĞLIĞINDA DA KULLANILAN TIBBİ BİTKİLER

Mustafa YİPEL¹, Aysun İLHAN^{2*}, İbrahim Ozan TEKELİ³, Fatma Ceren KIRGIZ⁴, Erdiñ TÜRK⁵, Sara Büşra EMİROĞLU⁶

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.D., 31060 Antakya, Hatay
ORCID¹: 0000-0002-6390-9313 ORCID²: 0000-0003-3491-5949 ORCID³: 0000-0002-6845-2279
ORCID⁴: 0000-0002-8454-5336 ORCID⁵: 0000-0003-1735-1774 ORCID⁶: 0000-0003-0855-4967

*Sorumlu Yazar: Aysun İLHAN
E-Posta: aysunilhan1@gmail.com

Geliş Tarihi: 08.04.2020
Kabul Tarihi: 25.04.2020

ÖZET

Bitkiler, binlerce yıldır hayvanlarda verimin artırılması, hastalıklardan korunma ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Korunma ve tedavide konvansiyonel ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanılan bitkiler, sahip oldukları ikincil bileşikler (alkaloidler, glikozitler, reçineler gibi) nedeniyle ilaçlarla aralarında farmakokinetik (Emilim: taşıyıcılar, kompleks oluşumu, gastrointestinal motilite ve pH; Dağılım: plazma proteinlerine bağlanma; Biyotransformasyon: Faz I ve II tepkimeleri; Atılım: idrar pH'sı ve taşıyıcıların modülasyonu) ve farmakodinamik (antagonizma, sinerjizma ve ilave etki) düzeyde etkileşme potansiyeline sahiptirler. Bazı etkileşimler ilaç etkinliğinin artması veya potansiyel yan etkilerinin azalması şeklinde ortaya çıksa da bitki-ilac etkileşimleri çoğunlukla istenmeyen etkiler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu istenmeyen etkiler farmakokinetik parametrelerde (Y_{dorum} , C_{dorum} , EAA gibi), ilaç etkinliğinde ve toksisite düzeyinde değişiklikler şeklinde meydana gelebilmektedir. Bu derlemede ilaçlarla beraber kullanıldıklarında istenmeyen etkileşim potansiyellerine sahip hayvan sağlığında da kullanılan tıbbi bitkiler ve etkileşim sonucu meydana gelebilecek değişiklikler hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Farmakodinamik etkileşim, Farmakokinetik etkileşim, İlac etkileşimi, Toksisite, Tıbbi bitkiler.

MEDICINAL PLANTS ALSO USED IN ANIMAL HEALTHCARE WHICH HAVE INTERACTION POTENTIALS WITH DRUGS

ABSTRACT

Plants have been used for thousands of years to increase production, preventing and treatment of diseases in animals. Plants; used simultaneously with conventional drugs in prevention and treatment have the potential to interact with drugs at a pharmacokinetic (Absorption: transporters, complex formation, gastrointestinal motility and pH; Distribution: binding to plasma proteins; Metabolism: Phases I and II reactions; Excretion: urine pH and modulation of transporters) and pharmacodynamic (antagonism, synergism and additive effects) level due to secondary compounds (alkaloids, glycosides, resins, etc.) they have. Although some interactions occur in the form of increased drug efficacy or reduced potential side effects, plant-drug interactions often occur as unwanted effects. These unwanted effects can occur as changes in pharmacokinetic parameters (C_{max} , T_{max} , and AUC etc.), drug efficacy and toxicity. In this review, it is aimed to give information about medicinal plants, also used in animal health, which have unwanted interaction potential when used with medicines and changes that may occur as a result of the interaction.

Keywords: Pharmacodynamic interaction, Pharmacokinetic interaction, Drug interaction, Toxicity, Medicinal plants.

GİRİŞ

Bitkiler, antik çağlardan beri hayvansal ürünler ve minerallerle birlikte insanlar tarafından hem kendilerinin hem de hayvanlarının verimlerinin artırılması, sağlıklarının korunması ve hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Wynn ve Fougere, 2006; Altınok Yipel ve Yipel, 2014). Konuyla ilgili ilk bilgiler yaklaşık olarak milattan önce 2000’li yıllara ait Hindistan kökenli Ayurveda sistemine dayanmaktadır. Bunun dışında yine antik çağlardan beri uygulanmakta olan Çin, Kuzey Afrika, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika, Avustralya ve Güney Doğu Asya geleneksel tıp uygulamaları da önemli kaynaklar arasındadır (Wynn ve Fougere, 2006; Van Wyk ve Wink, 2018). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre, dünya nüfusunun % 80’i başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere sağlık hizmetleri için bitki kaynaklı ilaçlara güvenmektedir (WHO, 1999; Gurib-Fakim, 2006; Prokop ve Fančovičová, 2019). Tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bitkisel ilaçların sağlık programlarında önemli bir rol oynamasının nedeni ucuz ve yerel olarak erişilebilir olanaklara sahip olmalarıdır. Aynı zamanda, tüketiciler arasında genel olarak bitkisel ilaçların “doğal” olduklarına dair genel bir inanç vardır. Ayrıca, bitkisel ilaçların kullanımıyla ilgili olumsuz etkilerin geleneksel ilaçlardan daha az görülme olasılığı vardır ve bu olumsuz etkilerin genellikle hafif ve az sayıda insanı etkilediği bilinmektedir (George, 2011). Dünya’da yaklaşık bir milyon civarında bitki türü olup bunlarında yarısının tanımlanmış olduğu bilinmektedir (Kaya, 2011). WHO’ya göre de bu bitkilerin yaklaşık yirmi bini tıbbi bitkilerdir. Tıbbi-aromatik bitkiler açısından dünyanın en zengin ülkelerinden birisi konumundaki Türkiye, üçte biri endemik olan on iki bin civarındaki bitki taksonuyla önemli ekolojik şartlara sahiptir (Şenkul ve Kaya,

2017). Türkiye florasında yer alan endemik ve diğer bitkilerin bir kısmı yüksek oranda tıbbi-aromatik değere sahiptir. Diğer yandan, Türkiye florasındaki beş yüz civarındaki bitkinin etnotıp uygulamaları içerisinde yer aldığı bildirilmiştir (Baydar, 2009). Ancak belirli hastalıkların tedavisinde büyük ölçüde kullanılan tıbbi bitki türlerinin yan etkileri olduğu bilinmektedir. Birçok ilaç biyolojik olarak aktif bitki kimyasallarından meydana gelmekte ve tıbbi kullanımları, içinde bulunan çeşitli aktif kimyasallara dayandırılmaktadır. Sentetik ilaçlar genellikle tek bir kimyasaldan oluşur, şifalı bitkiler ise dörtüüz veya daha fazla kimyasalı içerebilir. Tek bir kimyasalın aktivitesini ve yan etkilerini anlamak nispeten kolaydır, ancak bilim adamlarının bir tesiste bulunan çeşitli kimyasallar veya bitki ekstraktı arasında meydana gelebilecek tüm karmaşık etkileşimleri ve sinerjileri haritalayabilmesi nispeten zordur (George, 2011). Bitkiler, temel metabolizmalarını sürdürebilmek için karbonhidrat, organik asit ve amino asitler gibi (birincil) yanında bu metabolizma olayları sırasında oluşan alkaloid, glikozit, ve reçineler gibi bileşikler de (ikincil) içerirler. Ara ürün olarak oluşan bu bileşikler insanlar ve hayvanlar için toksik bir risk oluştururlar (Yılmaz, 1990). Bitkisel bileşikler toksikolojik açıdan başlıca alkaloid, glikozid, oksalat, fitotoksin, reçineli bileşik, tanen, uçucu yağ ve diğer toksik maddeler şeklinde gruplandırılmaktadır (Bakirel, 1998).

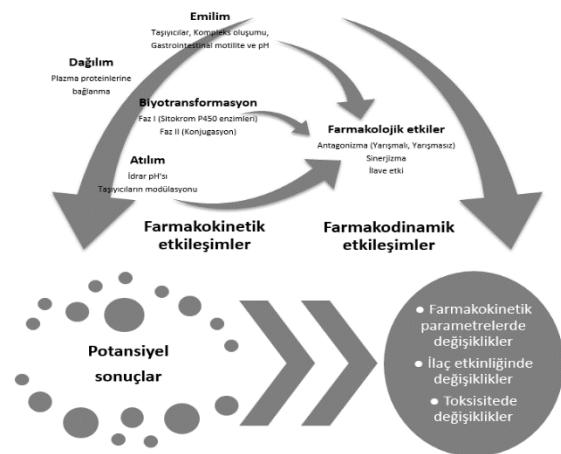
İlaç etkisi, canlı vücudunun alt birimlerinin ilaca verdiği farmakolojik cevaptır (Poppenga, 2002). İlaç etkileşimi ise bir ilacın etkisinin başka bir ilaç, bitki veya bitkisel ürün, yiyecek, içecek ya da çevresel kimyasallar tarafından kalitatif veya kantitatif olarak değiştirilmesidir (Poppenga, 2002; Baxter ve Preston, 2010). Bitkilerin tıp alanında kullanımının artması, bitkilerin etkinliği ve

güvenliği açısından endişelerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Çoğu tüketici aynı zamanda yapılan ilaç tedavisi ile birlikte bitkisel ilaçları kullandıkça ilaç-bitki arasındaki etkileşim riskini daha da arttırmaktadır. Eş zamanlı olarak kullanılan bitki ve ilaçlar arasında meydana gelebilecek etkileşim potansiyeli nedeniyle, ilaçların farmakolojik veya toksikolojik özellikleri değişebilmektedir. Bitkinin ya da ilacın tek başına kullanımında ortaya çıkmayan yeni bir etki ortaya çıkabilmektedir. Bitkisel ilaç, geleneksel ilacın etkinliğini arttırılabilmekte veya tam tersi azaltılabilmektedir (Poppenga, 2002; Tarirai ve ark., 2010).

Bitki-ilaç etkileşim mekanizması tam olarak bilinmese de, farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim mekanizmalarıyla açıklanabilmektedir (Şekil 1) (Kaya ve Ünsal, 2006; Tarirai ve ark., 2010; Gezmen Karadağ ve ark., 2013). Çoğu bitki-ilaç etkileşimi negatif etkilere sebep olmaktadır. Ancak bazı bitki-ilaç etkileşimlerinin ilaç etkinliğini artırarak veya potansiyel yan etkilerini azaltarak faydalı bir etkiye sahip olabileceğini bilmek önemlidir. Örneğin, sarımsak (250 mg/kg) ve kaptopril ile kombine tedavi, kan basıncındaki düşüş ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu açısından sinerjistik etkileşim göstermektedir (Asdaq ve Inamdar, 2010). Desferrioksamin ile kombinasyon halinde silmarin (günde üç kez 140 mg), talasemi hastalarında faydalı etkilere sahip olduğu bilindiğinden, demir yüklü hastaların tedavisinde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Gharagozloo ve ark., 2009).

Farmakokinetik yönden bitki-ilaç etkileşimi, bitkisel bir ürünün etkileşim sonucu geleneksel bir ilacın bitkisel bir ürün tarafından emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu veya atılımı üzerine etkili olmasıdır (Yang ve ark., 2006). Potansiyel bitki-ilaç etkileşimlerinin büyük

çoğunluğu, farmakokinetik kökenlidir (Shi ve Klotz, 2012). Farmakokinetik etkileşimler, farmakokinetik parametrelerde (örn. plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi [EAA] altındaki alan, maksimum plazma konsantrasyonu [Y_{doruk}] veya eliminasyon yarılanma ömrü [$t_{1/2}$]) önemli değişiklikler meydana geldiğinde klinik olarak anlamlı hale gelir, bu durum özellikle de varfarin ve digoksin gibi dar terapötik indekse sahip ilaçlarda meydana gelmektedir (Butterweck ve Derendorf, 2008; Unger, 2010; Shi ve Klotz, 2012). Bitki-ilaç emilimini etkileyen birçok etkileşim genellikle ilacın emiliminde bir azalmaya neden olmakta, ancak emilimde artışlarda meydana gelebilmektedir. Bağırsak pH'sındaki değişiklikler, gastrointestinal motiliteyi etkileyen ilaçlar ve kompleks mekanizmalar emilimi etkilemektedir. Bitkisel ilaçların, örneğin su ekstraktlarındaki kalsiyum, tanenler ve polifenoller gibi metal katyonları ile kompleksler oluşturarak emilimi inhibe etme olasılığı yüksektir (Williamson, 2003; Tarirai ve ark., 2010).



Şekil 1. Bitki-ilaç etkileşim mekanizmaları ve potansiyel sonuçları (Tarirai ve ark., 2010).

Farmakokinetik bitki-ilaç etkileşimlerinin potansiyelini kesin olarak tahmin etmek zor olsa da,

hepatik mikrozomlar, kültürlenmiş hepatositler gibi in vitro modeller bitkisel bileşiklerin sitokromların (CYP)'lerin ve P-glikoprotein (P-gp)'nin ekspresyon, aktivitesiyle ilaç metabolizmasını nasıl etkilediğine dair faydalı veriler sağlamaktadır (Zhou ve ark., 2005). İn vitro çalışmalardan elde edilen veriler, in vivo durumları tahmin etmek için kullanılabilir. Bitki ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, ilaçların ve bitkilerin farmakolojik ve tıbbi özelliklerine dayanarak yapılabilir. Bir ilaç CYP3A4 veya P-gp için yüksek afiniteli bir substrat ise, bitkisel ilaçlar, CYP'lerin ve P-gp'nin güçlü inhibisyonuna veya indüksiyonuna neden olabilecek bileşenler içerdiğinde, bitkisel etkileşim potansiyeli yüksek olacaktır. Öte yandan, *Hypericum perforatum* (Binbirdelik otu, kantaron) bitkisi, CYP'leri ve Pgp'yi inhibe edebilir veya indükleyebilir. Bitkinin enzim inhibisyon ve indüksiyon özelliği kültür koşullarına ve iki aktif bileşenleri olan hipericum veya hiperforinin konsantrasyonlarına bağlıdır (Shord ve ark., 2009). Bitkinin aktif bileşeni olan hiperforin güçlü bir CYP3A4 ve Pgp indükleyicisi olduğu için oral biyoyararlanımı azaltmaktadır (Chen ve ark., 2012).

Buna ilaveten, ilaç-bitki mekanizmasının farmakokinetiğine iyi bir örnek olarak *Citrus paradisi* (greyfurt) ile etkileşen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri ve immünosupresifler gibi farklı ilaçlar verilebilir. Şu anda bilinen etkileşim mekanizmaları arasında önemli bir mekanizma olarak CYP P450'nin inhibisyonu bulunmaktadır. Ancak P-gp ve organik anyon taşıyıcıları ile potansiyel etkileşimler de olduğu bilinmektedir (Mertens ve ark., 2006). *C. paradisi* ana bileşenler olan naringin, naringenin, kuarsetin ve kaempferol gibi flavonoidlerin ilaç etkileşiminden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Rodríguez ve ark., 2011). *C. paradisi* bileşenlerinin

CYP450 ilaç oksidasyonu ve taşınması üzerindeki etkileri hakkında çok sayıda literatür bulunmaktadır (Cuciureanu ve ark., 2010; Hanley ve ark., 2011). Bazı bulgular, *C. paradisi* suyunun hepatik düzeyde küçük bir etki ve bağırsak CYP sistemi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Bressler, 2006). Bu etkileşim için baskın mekanizma, ince bağırsakta sitokrom P450 3A4'ün inhibisyonudur, bu da ilaç presistemik metabolizmasında önemli bir azalmaya neden olur. *C. paradisi* suyu alımının, muhtemelen enzimin parçalanmasını kolaylaştırarak bir transkripsiyon sonrası aktivite yoluyla CYP3A4 mRNA aktivitesini azalttığı bulunmuştur (Kim ve ark., 2006). İlave bir mekanizma, Pgpand MRP2 aracılı ilaç akışının inhibisyonu olabilir, enterositlerden bağırsak lümenine ilaç taşıyan taşıyıcılar, bunların hepsi emilen ilaç fraksiyonunda daha fazla artış ve sistemik ilaç biyoyararlanımında artışa neden olur (Honda ve ark., 2004; Konishi ve ark., 2004; Yoo ve ark., 2007). *C. paradisi*'nin ana bileşenlerinin in vitro OATP-B fonksiyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği de bilinmektedir (Satoh ve ark., 2005; Greenblatt, 2009).

Farmakodinamik etkileşme ise bitki-ilac etkileşmesi sonucunda benzer ya da zıt farmakolojik etkilerin ortaya çıkmasıdır. İlaç kombinasyonlarının katkı, sinerjistik veya antagonistik etkileri, bitkiler dâhil her türlü ilaçta görülebilmektedir. Sinerjistik veya antagonistik etkiler genellikle ilacın ve bitkisel bileşenlerin aynı ilaç hedefi üzerindeki yarışmalı veya komplementer etkisinden kaynaklanmaktadır (Yang ve ark., 2006). Bitkisel sedatifler, antikoagülanlar, antihipertansifler ve diğerleri aynı amaç için kullanılan bir ilacın etkisini arttırmasına örnek olarak verilebilir. Bunlara ilaveten bazı kaynaklar *Hypericum perforatum* ile alınan antidepresanların, serotonerjik sendroma sebep

olduğunu bildirmektedir. Bu tür bir etkileşimi tahmin etmek için, hem bitki hem de ilaç hakkında temel farmakolojik bilgiye sahip olmak gerekmektedir (Williamson, 2003).

Bazı klinik öncesi çalışmalar *Actea racemosa* (Karayılan) bitkisi ve ekstrakt bileşenlerinin CYP üzerindeki etkisini araştırmıştır (Huang ve ark., 2010; Pang ve ark., 2011). Yirmisekiz gün boyunca 500 mg/kg *A. racemosa* uygulanan fareler, hepatik CYP3A11'in 7 kat indüklendiğini göstermiştir. Ancak incebağırsak ve böbrekte fark bulunmaması, *A. racemosa*'nın neden olduğu CYP3A11 indüksiyonunun karaciğere özgü olduğunu işaret etmiştir. Fare'de meydana gelen PXR CYP3A11'in indüksiyonu rol insanlarda görülmemiştir. Ayrıca, *A. racemosa*'nın in vitro olarak diğer bazı CYP enzimlerini inhibe ederek de bitki-ilaç etkileşimlerine yol açma potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir (Huang ve ark., 2010; Shi ve Klotz, 2012).

İnsan sağlığında kullanılan ilaç ve bitkilerin beraber kullanımları sonucu meydana gelen etkileşimler ve mekanizmalarıyla ilgili birçok çalışma ve makale bulunmasına karşın hayvanlarla ilgili kaynaklar sınırlıdır (Chavez ve ark., 2006; Wynn ve Fougere, 2006; Shord ve ark., 2009; Baxter ve Preston, 2010; Xie, 2011; Shi ve Klotz, 2012). Diğer yandan özellikle farmakokinetik düzeyde enzim inhibisyon ve indüksiyonu açısından insan ve hayvanlar arasında farklılıklar olduğu in vivo çalışmalarla ortaya konulmuştur (Tablo 1) (Shord ve ark., 2009; Shi ve Klotz, 2012). Dolayısıyla aynı enzim veya enzim grubu üzerinden metabolize edilen bitki ve ilaçların beraber kullanımlarına da dikkat edilmelidir. Hayvan sağlığı alanında da kullanılan ve ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında etkileşim potansiyeline sahip tıbbi bitkiler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hayvan sağlığında da kullanılan, biyotransformasyona katılan enzim ve taşıyıcı proteinler üzerinde inhibisyon ve indüksiyon etkileri olan tıbbi bitkiler (Shord ve ark., 2009; Shi ve Klotz, 2012; Gupta ve ark., 2019)

Enzim/Protein	Etki	Tıbbi Bitkiler
CYP1A	İnhibisyon	<i>Piper methysticum</i>
	İndüksiyon	<i>Camellia sinensis, Ginkgo biloba</i>
CYP1A2	İnhibisyon	<i>Actaea racemosa, Allium sativum, Capsicum annuum, Cinnamomum verum, Curcuma longa, Echinacea purpurea, Equisetaceae spp., Foeniculum vulgare, Hypericum perforatum, Rubus idaeus, Sambucus nigra, Sesamum indicum, Solanum melongena, Solanum tuberosum, Vaccinium macrocarpon</i>
	İndüksiyon	-
CYP2A	İnhibisyon	<i>Allium sativum</i>
	İndüksiyon	-
CYP2B	İnhibisyon	-
	İndüksiyon	<i>Allium sativum</i>
CYP2B6	İnhibisyon	<i>Camellia sinensis, Ginkgo biloba</i>
	İndüksiyon	-
CYP2C	İnhibisyon	-
	İndüksiyon	<i>Ginkgo biloba</i>
CYP2C8	İnhibisyon	<i>Camellia sinensis, Garcinia mangostana, Valeriana officinalis</i>
	İndüksiyon	-
CYP2C9	İnhibisyon	<i>Acacia robusta, Actaea racemosa, Agauria salicifolia, Cinnamomum verum, Curcuma longa, Elaeodendron buchananii, Garcinia mangostana, Hypericum perforatum, Myristica fragrans, Myristica genus, Sesamum indicum, Sclerocarya birrea, Zingiber officinale</i>
	İndüksiyon	-
CYP2C11	İnhibisyon	<i>Piper methysticum</i>
	İndüksiyon	-

Tablo 1. (Devamı)

Enzim/Protein	Etki	Tıbbi Bitkiler
CYP2C19	İnhibisyon	<i>Acacia robusta, Agauria salicifolia, Camellia sinensis, Garcinia mangostana, Gardenia jasminoides, Sesamum indicum, Zingiber officinale</i>
	İndüksiyon	<i>Hypericum perforatum</i>
CYP2D	İnhibisyon	<i>Piper methysticum</i>
	İndüksiyon	-
CYP2D6	İnhibisyon	<i>Actaea racemosa, Camellia sinensis, Capsicum annuum, Catharanthus roseus, Equisetaceae spp., Foeniculum vulgare, Rubus idaeus, Sambucus nigra, Sesamum indicum, Solanum melongena, Solanum tuberosum, Vaccinium macrocarpon</i>
	İndüksiyon	-
CYP 2E	İnhibisyon	<i>Piper methysticum</i>
	İndüksiyon	<i>Camellia sinensis, Ginkgo biloba</i>
CYP 2E1	İnhibisyon	<i>Allium sativum, Cinnamomum verum</i>
	İndüksiyon	<i>Hypericum perforatum</i>
CYP3A	İnhibisyon	<i>Actaea racemosa, Camellia sinensis, Ginkgo biloba, Piper methysticum</i>
	İndüksiyon	<i>Allium sativum</i>
CYP3A4	İnhibisyon	<i>Acacia robusta, Agauria salicifolia, Aframomum cuspidatum, Aframomum melegueta, Capsicum annuum, Catharanthus roseus, Cinnamomum verum, Citrus paradisi, Curcuma longa, Cyphostemma ildebrandtii, Echinacea purpurea, Elaeodendron buchananii, Equisetaceae spp., Foeniculum vulgare, Gardenia jasminoides, Harrisonia abyssinica, Hypericum perforatum, Jatropha curcas, Lippia multiflora, Lonchocarpus sericeus, Lycopersicon esculentum, Mentha piperita, Moringa oleifera, Myristica fragrans, Myristica genus, Oxytenanthera abyssinica, Persea americana, Phyllanthus amarus, Piper guineense, Rubus idaeus, Sambucus nigra, Silybum marianum, Solanum tuberosum, Solanum melongena, Sutherlandia frutescens, Talinum triangulare, Sclerocarya birrea, Sesamum indicum, Zingiber officinale</i>
	İndüksiyon	<i>Glycyrrhiza glabra, Ginkgo biloba, Hypericum perforatum, Piper methysticum, Thymus vulgaris</i>
CYP3A5	İnhibisyon	<i>Aframomum cuspidatum, Aframomum melegueta, Harrisonia abyssinica, Lonchocarpus sericeus, Lippia multiflora, Phyllanthus amarus, Piper guineense</i>
	İndüksiyon	-
CYP3A7	İnhibisyon	<i>Aframomum cuspidatum, Aframomum melegueta, Cyphostemma ildebrandtii, Harrisonia abyssinica, Jatropha curcas, Lonchocarpus sericeus, Lippia multiflora, Oxytenanthera abyssinica, Phyllanthus amarus, Piper guineense, Persea americana, Talinum triangulare</i>
	İndüksiyon	-
CYP3A11	İnhibisyon	-
	İndüksiyon	<i>Actea racemosa</i>
PXR	İnhibisyon	<i>Silybum marianum</i>
	İndüksiyon	-
Glutatyon	İnhibisyon	-
	İndüksiyon	<i>Allium sativum, Ginkgo biloba</i>
Üridin difosfat glukuronosil transferaz	İnhibisyon	-
	İndüksiyon	<i>Camellia sinensis</i>
P-glikoprotein	İnhibisyon	<i>Hypericum perforatum</i>
	İndüksiyon	<i>Hypericum perforatum</i>
Çoklu ilaç direnci proteini	İnhibisyon	<i>Hypericum perforatum</i>
	İndüksiyon	-

Tablo 2. Hayvan sağlığında da kullanılan ve ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahip tıbbi bitkiler, sahip oldukları farmakolojik etkiler, kullanılan kısımları, kullanım şekilleri ve ilaçlarla beraber kullanımları sonucu ortaya çıkabilecek potansiyel etkiler (Poppenga, 2002; Santos Galindez ve ark., 2002; Wynn ve Fougere, 2006; Calvo, 2006; Kaya, 2007; Kaya, 2008; Isanga ve Zhang, 2008; Luis ve ark., 2009; Hervert-Hernández ve ark., 2010; Sellami ve ark., 2012; Bagdonaitė ve ark., 2012; Burris ve ark., 2012; Dueñas ve ark., 2012; Rajput ve ark., 2014; Xia ve ark., 2014; Baytop, 2015; Zhang ve ark., 2016; Yipel ve ark., 2017; Akkemik, 2018; Zaiter ve ark., 2018; Rebey ve ark., 2019)

Bitki adı		Ana biyoaktif bileşenleri	Farmakolojik etkiler	Kullanılan kısımlar	Kullanım şekli	Etkileşim Potansiyeline Sahip İlaçlar	Potansiyel Toksikolojik etkiler
Latince	Türkçe						
<i>Zea mays L.</i>	Mısır	Maizenik asit, maysin, luteolin, rutin, antosiyanidinler, flavon-4-ols, klorojenik asit, saponinler, alfa terpinol, mentol, karvakrol, timol, allantoin, tanen, potasyum	Diüretik	Dişi organ	Kurutulmuş, infüzyon, ekstrakt ve tentür	Analjezikler, antipsikotikler, antiaritmikler, antihipertansifler, diüretikler, antidiyabetik ajanlar, kortikosteroidler, kas gevşeticiler	Anti-inflamatuar analjeziklerle zehirlenme riskinde artış, lityum etkisinde güçlenme ve zehirlenme riskinde artış
<i>Taraxacum officinale</i>	Karahindiba	Taraksinik asit, beta-amrin, taraksol ve taraksol, karotenoidler, lutein; inülin, saponinler, miristik asit, apigenin, luteolinler ve krisoeriol; potasyum, chikorik ve monocaffeyltarik asitler, sichoriin ve aeskulin, sitosterol, stigmasterol ve taraksasterol, A vitamini, kuersetin glikozitler		Kök ve yaprak	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür		
<i>Juniperus communis</i>	Ardıç	Terpinen-4-ol, flavonoidler, reçine, tanenler		Yaprak, meyve ve kozalak	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür		
<i>Arctostaphylos uva ursi</i>	Ayı üzümü	Arbutin, gallotaninler, ellagik asit, kateşin ve antosiyanidinler, gallik, p-kumarik ve sringik asit, kuersetin, hiperosid ve miricetin, ursolik asit, amyrrin, montropen ve allantoin		Yaprak	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür		
<i>Cytisus Scoparius</i>	Katırtmağ	Asetilskoparin, flavonaller, rutin, kuersetin, isorhamnetin ve kaempferol gibi flavonları ve genistein ve sarothamnoside, krizantememaksantin, ksantofil ve ksantofillepoksit karotenoidin		Toprak üstü kısımlar	-		
<i>Agathosma betulina</i>	Bukko çalısı	Diosfenol, pulegon, menton ve limonen, p-mentan-3-8-tiol, diosmin, rutin, kuersetin, hesperidin		Yaprak	Kurutulmuş, infüzyon, ekstrakt, tentür		
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Meyan	Glisirizik asit, glisirizik asit, triterpen saponinler		Kök	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür		
<i>Myrica cerifera</i>	-	Diarilheptanoidler, mirisanol ve mirisanon; flavonoidler, mirisitrin ve triterpenoidler, taraksan, taraksol, taraksolone ve mirikadiol ve oleanan, mirikerik asitleri Mizole, mirik asit ve miriklakton	Kortikosteroid etki	Kök kabuğu, meyve ve yaprak	-	Analjezikler, kortikosteroidler	Plazma salisilat konsantrasyonunda azalma

Tablo 2. (Devamı)

Bitki adı		Ana biyoaktif bileşenleri	Farmakolojik etkiler	Kullanılan kısımlar	Kullanım şekli	Etkileşim Potansiyeline Sahip İlaçlar	Potansiyel Toksikolojik etkiler
Latince	Türkçe						
<i>Acorus calamus</i>	Eğir otu	A ve B-arason	Sedatif etki	Rizom	-	Analjezikler, Antikonvülzanlar, anksiyolitikler, hipnotikler ve antiemetikler	Sedatif etki ve yan etkilerle nöbet riskinde artış ve anksiyolitikler ve hipnotiklerde etki güçlenmesi
<i>Urtica dioica L.</i>	Acı ısırgan	Flavonoidler, asetilkolin, fenolik asitler, kumarin, steroller, kalsiyum, krom, magnezyum, çinko, kobalt, manganez, fosfor, potasyum, protein, riboflavin, selenyum, silikon, tiamin, A ve C vitamini gliserol, linoleik asit, linolenik asit, oleik asit ve palmitik asit		Yaprak, kök, tohum	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür		
<i>Salvia officinalis L.</i>	Adaçayı	Thujone, pinene, diterpen, flavonoidler, fenolik asitler ve salviatannin		Yaprak	Kurutulmuş, infüzyon, tentür		
<i>Borago officinalis L.</i>	Hodan	Tanen, nitrat tuzları, saponin ve rezin, gama-linoleik asit (GLA)		-	-		
<i>Salix alba</i>	Ak söğüt	Salisin, salikortin, salireposid, pisein triandrin, fenolik glikozitler, kateşinler ve flavonoidler	Salisilat içeren bitkiler	İç kabuk	Kurutulmuş, kuru ekstrakt, tentür	Antikonvülzanlar (fenitoin vb.), Antikoagülanlarda etki güçlenmesi, toksisite, probenesid, ürikosürik etkisinin inhibisyonu, asetazolamid ile toksisite	
<i>Filipendula ulmaria</i>	-	Spiraeoside, kuarsetin, hyperosid, rutin, avicularin, kaempferol, monotroptin, gaultherin, spirein, 6-ksilosilglukosid salisilaldehid ve metil salisilat, feniletik alkol, benzil alkol, anisaldehyd, metil salisilat, etil salisilat ve metoksibenzaldehid, tannitürler ve rugosin-D		Kök, çiçek ve çiçeğin üst kısımları	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür		
<i>Vitex agnus-castus</i>	Hayıt	İridoid glikozitler, viteksin, isoviteksin, vitisin, pinenler, palmitik asit, oleik asit, linoleik asit, stearik asit, diterpenler, seskiterpenoidler, aucubin ve agnuside ve kastisin	Sempatomimetik aminli bitkiler	Kurutulmuş olgun meyve	Kurutulmuş, infüzyon ve tentür	Antidepresanlar, antihipertansifler, β blokerleri, Sempatomimetikler,	Hipertansiyon riskinde artış ve sedatif yan etkilerde artış, antihipertansifler ile antagonizm, β blokerleri ile şiddetli hipertansiyon riski, semptomimetikler ile hipertansiyon riskinde artış
<i>Actea Racemosa</i>	Karayılan	Cimicifugin, cimifugoside, racemoside ve acteine, formononetin ve kaempferol, salisilik asit, tanenler, cytisine ve metilecysine		Rizom	Kurutulmuş, tentür, infüzyon ve kaynatma		
<i>Ilex paraguariensis</i>	Paraguay çayı, mate	Polifenoller, ksantin, caffeoil türevleri, saponinler		Yaprak, küçük sap	-		
<i>Pimpinella anisum</i>	Anason	Fenolik asitler, flavonol glikozitler, flavonoidler, trans-anethole, yağ asitleri, petroselinik asit		Tohum, yağ	-		
<i>Capsicum annuum</i>	Kırmızıbiber	C, A ve E vitaminleri fenolik ve karotenoid		-	-		

Tablo 2. (Devamı)

Bitki adı		Ana biyoaktif bileşenleri	Farmakolojik etkiler	Kullanılan kısımlar	Kullanım şekli	Etkileşim Potansiyeline Sahip İlaçlar	Potansiyel Toksikolojik etkiler
Latince	Türkçe						
<i>Petroselinum crispum</i>	Maydanoz	Apiol, miristin		Kök	Taze yapraklar, kurutulmuş, tentür, infüzyon	Antidepresanlar, antihipertansifler, β blokerleri, Sempatomimetikler,	Hipertansiyon riskinde artış ve sedatif yan etkilerde artış, antihipertansifler ile antogonizm, β blokerleri ile şiddetli hipertansiyon riski, semptomimetikler ile hipertansiyon riskinde artış
<i>Verbena officinalis</i>	Mineotu	İridoidler verbascosides, flavonoidler, triterpenik asitler ve steroller		Toprak üstü kısımlar	-		
<i>Hypericum perforatum</i>	Binbirdelik otu, kantaron	Flavonoidler, kuarsetin ve glikozit türevleri		Kurutulmuş çiçek başları veya toprak üstü kısımlar	Kurutulmuş, infüzyon, tentür		
<i>Artemisia annua</i>	Kabe süpürhesi	Artemisinin, arteannuin B, abrotamin, β -bourbonen, flavonoidler, A vitamini	Antihelmintik	Toprak üstü kısımlar	Kurutulmuş, Artemisinin, infüzyon ve tentür	Fenobarbital	Nöbet eşliğinde düşüş
<i>Gingko biloba</i>	Kızağacı, mabet ağacı, Japon eriği	Flavonoidler ve terpenoidler, bilobalidler, ginkgolidler A, B, M, kaemferol ve kersetin, isokersetin, isorhamnetin, myrisetin, biflavonlar bilobetin, ginkgetin; kateşinler, kateşin, epikateşin, gallokateşin, epigallokateşin, lökoantosiyandinler, şikimik asit, diterpenler, seskiterpenler, fitosteroller, β -sitosterol, β -sitosterol glukozid, ginkgolik asit	Antitrombosit etki	Yaprak	-	NSAIDler, Ginseng için imatinib	NSAID'lerin mide tahrişi nedeniyle kanama riskinde artış,
<i>Zingiber officinale</i>	Zencefil	Zingiberen, zingiberole, zingiberen, arcurcumene, sesquiphellandrene ve bisabolene, monoterpen aldehytlar, alkoller ve gingeroller		Rizom	Kurutulmuş, tentür, infüzyon		
<i>Allium sativum</i>	Sarımsak	Alliin; alliinaz enzimi, allisin; diğer tiyosülfınatlar, dialil sülfür, alil sülfürler ajoen, viniltinler, S-alilmerkaptoistein, aminoasitler, glikozidler, vitaminler, kalsiyum, selenyum ve germanyum		Çiçek soğanı	Kurutulmuş, tentür, taze garlic		
<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Triterpen, saponinler, dammaran, ginsenosidler, kuinkuefolans A, B, C, poliasitlenler, seskiterpenler, steroller, flavonoidler ve polisakkaritler		Köklerden kurutulmuş kabuk ve rizomlar	Kurutulmuş, kaynatma, tentür		

Tablo 2. (Devamı)

Bitki adı		Ana biyoaktif bileşenleri	Farmakolojik etkiler	Kullanılan kısımlar	Kullanım şekli	Etkileşim Potansiyeline Sahip İlaçlar	Potansiyel Toksikolojik etkiler
Latince	Türkçe						
<i>Medicago sativa</i>	Çevrince, kaba yonca, alfalfa	Triterpenoid saponinler, fitosteroller, flavonoidler, kumarinler, aminoasitler, klorofil, karotenoidler, vitaminler, mineraller, organik asitler, porfirinler	Koagulan veya antikoagulan aktivite	Yaprak ve filizlenmiş tohumlar	Kurutulmuş, infüzyon, tentür	Antikoagulanlar	Antagonizm veya potansiyeliza syon
<i>Chamomilla recutita</i>	Mayıs papatyası	A-bisabolol, flavonoid glikozitler		Kurutulmuş çiçekli başları	-		
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Çemenotu	Trigonellin ve kolin; steroidal saponinler diosgenin, yamogenin, tigogenin, neotigogenin, lizin, L-triptofan ve fosfatlar, lesitin ve nükleoalbumin	Hipolipidemik etki	Tohum ve yaprak	Kurutulmuş, infüzyon, tentür	Antihiperlipidemik ilaçlar	Antagonizm veya potansiyeliza syon
<i>Plantago major</i>	Büyük sinirliot, bağa yaprağı, beş damar otu	Aukubin, katalipol, müsilaj, fenolik asitler, apigenin, scutellarin, baicalein, nepetin, plantagosid, tanenler, saponin, kumarinler		Yaprak	Kurutulmuş, infüzyon, tentür		
<i>Caulophyllum thalictroides</i>	-	Magnoflorin, taspin, boldin ve saponinler, taspinalkoloid, triterpense	Hipertansif etki	Kök ve rizom	-	Sempatomimetikler, nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri	Antagonizm, hipertansiyon riskinde artış
<i>Agrimonia eupatoria</i>	Koyun otu, fitik otu, kasık otu, kızıl yaprak	Tanenler, flavonoidler, triterpenler, kumarinler, glikozidal bitterler, polisakkaritler		Toprak üstü kısımlar	Kurutulmuş, infüzyon, tentür		
<i>Apium graveolens</i>	Kereviz	Limonen, alkol ve fitalidler, mono- ve seskiterpen		Tohum, yaprak, sap ve kök	-		
<i>Crataegus laevigata, Crataegus monogyna</i>	Alıç, enişen, yemişen	Viteksin ve viteksin glikozitler, rutin, hiperosid, kuercetin ve kuarsetin glikozitler, oligomerik proantosiyanidinler, triterpenoid saponinler, kolin glikozitler ve hiperosid	Hipotansif etki	Meyve, yaprak ve çiçek	Kurutulmuş, infüzyon ve kaynatma, tentür	Antihipertansifler, diüretikler, Sempatomimetikler	Potansiyeliza syon, Diürez kontrolünde zorluk, semptomim etikler ile antagonizm
<i>Hydrastis canadensis</i>	Hidrastis	Hidrastin, berberin, berberastin, kanadin, fenolik asitler, reçine		Rizom, kök ve yaprak	Kurutulmuş, ekstrakt, infüzyon, tentür, gliserit		
<i>Scrophularia nodosa</i>	-	İridoidler, fenilpropanoidler, fenolik asitler, flavonoidler ve saponinler, kafeik asit, kuercetin glikozitler, quercetin-O-ramnoside, quercetin-O-glukozit	Kardiyoaktif bileşenleri içerenler	-	-	Kardiyak glikozitler, β blokerleri, Depolarizan kas gevşeticiler, nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmikler	Antagonizm veya potansiyeliza syon, β blokerlerle antagonizm, aritmi riski, Nitratlar ve kalsiyum ile antagonizm, antiaritmikler ile antagonizma
<i>Viscum album</i>	Ökse otu, burç, çekem, armut otu, çam otu	3-feniletilamin, tiramin, abrin ve risin, viskotoksinler ve phoratoksinler		Yaprak	-		
<i>Angelica sinensis</i>	Çin melekotu	Ligüstilid, butilidenfitalidler, terpenler, kumarinler ve umbelliferon, polisakkaritler		Kök	Kurutulmuş, infüzyon ve kaynatma, tentür		
<i>Glycine max</i>	Soya fasülyesi	Vitaminler, karotenoidler, saponinler ve fenolikler, fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler İzoflavonlar, fitik asitler, fitosteroller, tripsin inhibitörleri ve biyoaktif peptitler	Fitoöstrojenler içeren	-	-	Östrojenler	Hiperöstrojen izm

Tablo 2. (Devamı)

Bitki adı		Ana biyoaktif bileşenleri	Farmakolojik etkiler	Kullanılan kısımlar	Kullanım şekli	Etkileşim Potansiyeline Sahip İlaçlar	Potansiyel Toksikolojik etkiler
Latince	Türkçe						
<i>Eupatorium perfoliatum</i>	-	Terpenler, euparin, eupatorin, eupurpurin, saponinler, silika, pirolizidin alkaloidleri	İmmünostimülan etki	Kök ve rizom	Kurutulmuş, infüzyon ve kaynatma, tentür	Kortikosteroidler, İmmünostimülan veya immünsüpresif etkili bitkiler ile ilaçlar	İmmünsüpresif etkiyi antagonize eder, antagonizm veya potansiyelizasyon
<i>Echinacea</i> spp.	Ekinezya, kegelotu	Dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-tetraenoik asit, izobutilamidler, kafeik asit, sikrik asit, ekinokid, sinarin, arabinogalakattan, ramnoarabinogalakattan, inulin ve glikoproteinler, kuarsetin ve kaempferol		Toprak üstü kısımlar ve kök	Kurutulmuş, infüzyon ve kaynatma, tentür, ekstrakt		
<i>Aloe Vera</i>	Sarı sabır, sabırlık	Glukozanan, acemannan, mannoz, pektin, hemiselülozlar, aminoasitler, lipitler, kampesterol, B-sitosterol, lupeol ve enzimler, sinamoil, p-koumaroil, feruloil, kafeoil aloesin	Yara iyileşmesi. katartik, bazı uygulamaları diyare ve konstipasyon için kullanılıyor	Yaprak	Acemannan, yaprak suyu, tentür, Taze jel, bitki suyu	Digoksin, diüretikler	Hipokalemi, ilaç etkisinde değişiklikler
<i>Berberis vulgaris</i>	Kırmızı meyveli karamuk, adi karamuk, kadın tuzluğu	Berberin, selidonik asit, reçine, malik asit	antimikrobiyal	Kök	Kurutulmuş, infüzyon ve kaynatma, tentür	Doksiklin ve tetrasiklin	-
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Mavi meyveli ayı üzümü, çoban üzümü, yabani mersin	Antosiyaninler, vitaminler, şekerler ve pektinler, kuarsetin, kateşinler, tanenler, iridoidler ve asitler	Retina bozuklukları, diyare, boğaz ağrısı	Yaprak ve olgun meyve	Taze meyve, kurutulmuş, ekstrakt, infüzyon, tentür	Antikoagülan	-
<i>Lycopus europaeus</i>	-	Litospermik asit, izopimarane diterpenoidler, rosmarinik asit, kafeik asit, klorojenik asit, ellagik asit, luteolin-7-glukuronid, manganez	Hipertiroidi, cinsiyet hormonları ile etkileşir ve kontraseptif etkileri olabilir	Yaprak ve çiçekler	Kurutulmuş, infüzyon, tentür	Tiroid ilacı	-
<i>Uncaria tomentosa</i>	Kedi pençesi	İzopteropodin, pteropodin, rinchophylline, triterpen saponinler, flavonoidler	Kanser, artrit gastroenterit, cilt bozuklukları,	Kök, iç kabuk	Kurutulmuş, tentür	Antihipertansifler ile kullanılmaz	-
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Şeytan pençesi	İridoid glikozitler, harpagosid, harpagid, prokumbid ve prokumbosid, sinnamik ve kumarik asit esterleri, akteosid, izoakeoid, verbascoside, flavonoidler, oleaik ve ursolik asitler, polisakkaridler, stamositoz, rafinoz	Artrit, sindirim güçlüğü ve cilt yaraları için kullanılır	Kök, ikincil yumrular	Kurutulmuş, kaynatma, tentür	Antiaritmikler	-
<i>Centella asiatica</i>	Sutaşı	Triterpenler, asiatic asit, madecassic asit, triterpen ester glikozidleri, asiaticoside ve madecassoside	Sedatif etki, antienflamatuar, yara iyileşmesini artırır	Toprak üstü kısımlar, yaprak, meyve, tohum ve kök	Kurutulmuş, infüzyon ve kaynatma, tentür, topik olarak	Anksiyolitik ilaçlar	-
<i>Commiphora mukul</i>	-	Guggul steronları, mirsen, öjenol içeren, lignanlar, lipitler, eikosan-1,2,3,4-tetrol gibi uzun zincirli tetroller ve müsilaj polisakkaritler	Kolesterolü azaltır, artrit için antienflamatuar	Reçine, kök ve yapraklar	Tentür, kurutulmuş	Beta blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri ile kullanılmaz	-

Tablo 2. (Devamı)

Bitki adı		Ana biyoaktif bileşenleri	Farmakolojik etkiler	Kullanılan kısımlar	Kullanım şekli	Etkileşim Potansiyeline Sahip İlaçlar	Potansiyel Toksikolojik etkiler
Latince	Türkçe						
<i>Gymnema sylvestre</i>	-	Gimnemik asit, gimnemik asitlerin saponinleri ve gimnemageninler; gimnemasin A, B, C ve D saponin triterpenoid, gumarin, pektin, stigmasterol, kuersetol ve betain, kolin ve trimetilamin	Diyabet, obezite	Yaprak, kök	Kurutulmuş, ekstrakt	İnsülin ve hipoglisemikler	-
<i>Valeriana officinalis</i>	Kedi otu	α - ve β -pinen, borneol, seskiterpenler, valerenik asit, valeronon, baldrinoller ve fenolik asitler, γ -aminobutirik asit (GABA)	Sedatif etki, kas gevşetici, ağrı kesici	Kök	Kurutulmuş, kaynatma, tentür, ekstrakt	GABA	Uyku ve sedasyon, karaciğerde toksisite

Tıp alanı araştırmacıları ve eğitimcileri için bitki-ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi ve araştırılması zor konulardan biridir. Ayrıca, tıp dünyasında bitki-ilaç etkileşimiyle ilgili yeterli ve kolay erişilebilir kaynaklar bulunmamaktadır. Mevcut kaynaklarda ise bitki ve ilaçların eş zamanlı kullanılıp kullanılmaması hakkında çelişkiler vardır. Çoğu kişi ilaç tedavisi ile birlikte çeşitli bitkileri de eş zamanlı olarak kullanmakta ve bu sebeple bitki-ilaç etkileşiminin araştırılması önemli bir konu haline gelmektedir. Toksik etki meydana getiren bitki-ilaç etkileşimleri hakkında araştırmacılar tarafından bu etkiyi minimuma indirecek yöntemler geliştirilmelidir (Gezmen Karadağ ve ark., 2013).

SONUÇ

İnsan ve hayvan sağlığı alanında bitki ve bitkisel ürünlerin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Tıbbi bitkiler ve bitkisel ürünler hayvan sağlığı alanında verimin artırılması ve hastalıklardan korunma yanında tedavilerde konvansiyonel ilaçlarla beraber destekleyici ya da alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu eş zamanlı kullanımlar sırasında ilaçlarla arasında meydana gelebilen etkileşimler nedeniyle çoğunlukla ilaçların etkilerinin azalması ya da artması sonucu istenmeyen değişiklikler meydana

gelmektedir. Dolayısıyla etkileşim potansiyeline sahip bitkilerin hayvan hastalıklarının tedavisinde ilaçlarla beraber kullanımlarından kaçınılması istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasının önlenmesi açısından önemlidir. Etkileşim potansiyeli bilinmeyenlerin ise kontrollü olarak kullanılarak izlenmesi ve etkileşim meydana gelenlerin ilgili meslek otoritelerine rapor edilmesi ileride yaşanacak etkileşimlerin önlenmesi ve yapılacak bilimsel çalışmalara katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Akkemik, Ü. (2018). Türkiye'nin Doğal-Egzotik Ağaç ve Çalıları. Orman Genel Müdürlüğü Yayınları, Ankara.
- Altınok Yipel, F., Yipel, M. Etnoveteriner Hekimlik (EVH). (2014). Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi. 14(1-2): 79-82.
- Asdaq, S. M., & Inamdar, M. N. (2010). Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. *Phytomedicine*, 17(13), 1016-1026.
- Bagdonaitė, E., Mártonfi, P., Repčák, M., & Labokas, J. (2012). Variation in concentrations of major bioactive compounds in *Hypericum perforatum* L. from Lithuania. *Industrial Crops and Products*, 35(1), 302-308.
- Bakırel, T. (1998). Veteriner Toksikoloji Yönünden Trakya Bölgesi'nin Zehirli Bitkileri Üzerine Çalışmaları. Trakya Bölgesindeki Zehirli Bitki Türlerinin Yöredeki Yayılışları ile İçerdikleri Etkin Maddelerin Kalitatif Yönden Saptanması.

- İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 28(1), 125-142.
- Baxter, K., & Preston, C. L. (Eds.). (2010). Stockley's drug interactions (Vol. 495). London: Pharmaceutical Press.
- Baydar, H. (2009). Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi (Genişletilmiş 3. Baskı). SDÜ Yayınları, (51), 194-212.
- Baytop, T. (2015). Türkçe bitki adları sözlüğü. Turk Dil Kurumu Yayınları.
- Bressler, R. (2006). Grapefruit juice and prescription drug interactions. *Geriatrics*, 61(11).
- Burris, K. P., Harte, F. M., Davidson, P. M., Stewart Jr, C. N., & Zivanovic, S. (2012). Composition and bioactive properties of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.): a review. *Chilean journal of agricultural research*, 72(2), 268.
- Butterweck, V., & Derendorf, H. (2008). Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs. *Clinical pharmacokinetics*, 47(6), 383-397.
- Calvo, M. I. (2006). Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L. *Journal of ethnopharmacology*, 107(3), 380-382.
- Chavez, M. L., Jordan, M. A., & Chavez, P. I. (2006). Evidence-based drug-herbal interactions. *Life sciences*, 78(18), 2146-2157.
- Chen, X. W., B Sneed, K., Pan, S. Y., Cao, C., R Kanwar, J., Chew, H., & Zhou, S. F. (2012). Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current drug metabolism*, 13(5), 640-651.
- Cuciureanu, M., Vlase, L., Muntean, D., Varlan, I., & Cuciureanu, R. (2010). Grapefruit Juice Drug Interactions: Importance For Pharmacotherapy. *The Medical-Surgical Journal*, 114(3), 885-891.
- de Santos Galíndez, J., Díaz Lanza, A., & Fernandez Matellano, L. (2002). Biologically active substances from the genus *Scrophularia*. *Pharmaceutical biology*, 40(1), 45-59.
- Dueñas, M., Hernández, T., Lamparski, G., Estrella, I., & Muñoz, R. (2012). Bioactive phenolic compounds of soybean (*Glycine max* cv. Merit): modifications by different microbiological fermentations. *Polish journal of food and nutrition sciences*, 62(4), 241-250.
- George, P. (2011). Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants-An overview. *Journal of applied pharmaceutical science*, 1(6), 40-44.
- Gezmen Karadağ, M., Türközü, D., & Topağaç Kapucu, D. (2013). Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Medeniyet Medical Journal*, 28(4), 164-170
- Gharagozloo, M., Moayedi, B., Zakerinia, M., Hamidi, M., Karimi, M., Maracy, M., & Amirghofran, Z. (2009). Combined therapy of silymarin and desferrioxamine in patients with β -thalassemia major: a randomized double-blind clinical trial. *Fundamental & clinical pharmacology*, 23(3), 359-365.
- Greenblatt, D. J. (2009). Analysis of drug interactions involving fruit beverages and organic anion-transporting polypeptides. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(12), 1403-1407.
- Gupta, R. C., Srivastava, A., & Lall, R. (Eds.). (2019). *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Springer.
- Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular aspects of Medicine*, 27(1), 1-93.
- Hanley, M. J., Cancalon, P., Widmer, W. W., & Greenblatt, D. J. (2011). The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(3), 267-286.
- Hervert-Hernández, D., Sáyago-Ayerdi, S. G., & GONi, I. S. A. B. E. L. (2010). Bioactive compounds of four hot pepper varieties (*Capsicum annum* L.), antioxidant capacity, and intestinal bioaccessibility. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(6), 3399-3406
- Honda, Y., Ushigome, F., Koyabu, N., Morimoto, S., Shoyama, Y., Uchiumi, T., ... & Sawada, Y. (2004). Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein-and MRP2-mediated drug efflux. *British journal of pharmacology*, 143(7), 856-864.
- Huang, Y., Jiang, B., Nuntanakorn, P., Kennelly, E. J., Shord, S., Lawal, T. O., ... & Mahady, G. B. (2010). Fukinolic acid derivatives and triterpene glycosides from black cohosh inhibit CYP isozymes, but are not cytotoxic to Hep-G2 cells in vitro. *Current drug safety*, 5(2), 118-124.
- Isanga, J., & Zhang, G. N. (2008). Soybean bioactive components and their implications to health—a review. *Food reviews international*, 24(2), 252-276.
- Kaya, S. (2007). Veteriner Farmakoloji, Ed; Sezai Kaya, 2. Cilt, 4. Baskı. Medisan Yayın Serisi, Ankara, 731-782.
- Kaya, S. (2008). Tıbbi Botanik ve Tıbbi Bitkiler. Medisan Yayınevi. Ankara
- Kaya, S., Ünsal, A. (2006). Veteriner Farmakoloji, Ed; Sezai Kaya, 1. Cilt, 4. Baskı. Medisan Yayın Serisi, Ankara, 108-121.
- Kaya, S. (2011). Tıbbi Bitkiler ve Bitkisel Maddelerle Tedavi. *Vet.Farmakol.Toksikol.Derneği Bült.* 4: 3-7.
- Kim, H., Yoon, Y. J., Shon, J. H., Cha, I. J., Shin, J. G., & Liu, K. H. (2006). Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(4), 521-523.
- Konishi, T., Satsu, H., Hatsugai, Y., Aizawa, K., Inakuma, T., Nagata, S., ... & Shimizu, M. (2004). Inhibitory effect of a bitter melon extract on the P-glycoprotein activity in intestinal Caco-2 cells. *British journal of pharmacology*, 143(3), 379-387.
- Luis, Â., Domingues, F., Gil, C., & Duarte, A. P. (2009). Antioxidant activity of extracts of Portuguese shrubs: *Pterospartum tridentatum*, *Cytisus scoparius* and *Erica* spp. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(11), 886-893.
- Mertens-Talcott, S. U., Zadezensky, I., De Castro, W. V., Derendorf, H., & Butterweck, V. (2006).

- Grapefruit-drug interactions: can interactions with drugs be avoided?. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(12), 1390-1416.
- Pang, X., Cheng, J., Krausz, K. W., Guo, D. A., & Gonzalez, F. J. (2011). Pregnane X receptor-mediated induction of Cyp3a by black cohosh. *Xenobiotica*, 41(2), 112-123.
- Poppenga, R. H. (2002). Herbal medicine: potential for intoxication and interactions with conventional drugs. *Clinical techniques in small animal practice*, 17(1), 6-18.
- Prokop, P., & Fančovičová, J. (2019). The perception of toxic and non-toxic plants by children and adolescents with regard to gender: implications for teaching botany. *Journal of Biological Education*, 53(4), 463-473.
- Rajput, S. B., Tonge, M. B., & Karuppaiyil, S. M. (2014). An overview on traditional uses and pharmacological profile of *Acorus calamus* Linn.(Sweet flag) and other *Acorus* species. *Phytomedicine*, 21(3), 268-276.
- Rebey, I. B., Wannas, W. A., Kaab, S. B., Bourgo, S., Tounsi, M. S., Ksouri, R., & Fauconnier, M. L. (2019). Bioactive compounds and antioxidant activity of *Pimpinella anisum* L. accessions at different ripening stages. *Scientia horticultrae*, 246, 453-461.
- Rodríguez-Fragoso, L., Martínez-Arismendi, J. L., Orozco-Bustos, D., Reyes-Esparza, J., Torres, E., & Burchiel, S. W. (2011). Potential risks resulting from fruit/vegetable–drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *Journal of food science*, 76(4), R112-R124.
- Satoh, H., Yamashita, F., Tsujimoto, M., Murakami, H., Koyabu, N., Ohtani, H., & Sawada, Y. (2005). Citrus juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug metabolism and disposition*, 33(4), 518-523.
- Sellami, I. H., Bettaieb, I., Bourgo, S., Dahmani, R., Limam, F., & Marzouk, B. (2012). Essential oil and aroma composition of leaves, stalks and roots of celery (*Apium graveolens* var. dulce) from Tunisia. *Journal of Essential Oil Research*, 24(6), 513-521.
- Shi, S., & Klotz, U. (2012). Drug interactions with herbal medicines. *Clinical pharmacokinetics*, 51(2), 77-104.
- Shord, S. S., Shah, K., & Lukose, A. (2009). Drug—Botanical Interactions: A Review of the Laboratory, Animal, and Human Data for 8 Common Botanicals. *Integrative cancer therapies*, 8(3), 208-227.
- Şenkul, Ç., & Kaya, S. (2017). Türkiye endemik bitkilerinin coğrafi dağılışı. *Türk Coğrafya Dergisi*, (69), 109-120.
- Tarirai, C., Viljoen, A. M., & Hamman, J. H. (2010). Herb–drug pharmacokinetic interactions reviewed. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 6(12), 1515-1538.
- Unger, M. (2010). Pharmacokinetic drug interactions by herbal drugs: Critical evaluation and clinical relevance. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946), 160(21-22), 571-577.
- Van Wyk, B. E., & Wink, M. (2018). *Medicinal plants of the world*. CABI.
- WHO (World Health Organization). (1999). *WHO monographs on selected medicinal plants* (Vol. 1). World Health Organization.
- Williamson, E. M. (2003). Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug safety*, 26(15), 1075-1092.
- Wynn, S. G., & Fougere, B. (2006). *Veterinary herbal medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Xia, Y. G., Li, G. Y., Liang, J., Yang, B. Y., Lü, S. W., & Kuang, H. X. (2014). *Genus caulophyllum: an overview of chemistry and bioactivity. Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2014.
- Xie, H. (2011). Toxicity of Chinese Veterinary Herbal Medicines. *American Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*, 6(2).
- Yang, X. X., Hu, Z. P., Duan, W., Zhu, Y. Z., & Zhou, S. F. (2006). Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. *Current pharmaceutical design*, 12(35), 4649-4664.
- Yılmaz, O. (1990). Bursa Yöresinde Yetişen Önemli Zehirli Bitkilerin Toksikolojik Özellikleri. UÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı Doktora Tezi, Bursa.
- Yipel, M., Yipel, F. A., Tekeli, I. O., & Güzel, Y. (2017). Ethnoveterinary uses of medicinal plants in Mediterranean district, Turkey. *Revista de Chimie-Bucharest*, 68(2), 411-416.
- Yoo, H. H., Lee, M., Chung, H. J., Lee, S. K., & Kim, D. H. (2007). Effects of diosmin, a flavonoid glycoside in citrus fruits, on P-glycoprotein-mediated drug efflux in human intestinal Caco-2 cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(18), 7620-7625.
- Zaiter, A., Becker, L., Baudelaire, E., & Dicko, A. (2018). Optimum polyphenol and triterpene contents of *Hedera helix* (L.) and *Scrophularia nodosa* (L.): The role of powder particle size. *Microchemical Journal*, 137, 168-173.
- Zhang, J., Yamada, S., Ogihara, E., Kurita, M., Banno, N., Qu, W., Akihisa, T. (2016). Biological activities of triterpenoids and phenolic compounds from *Myrica cerifera* bark. *Chemistry & biodiversity*, 13(11), 1601-1609.
- Zhou, S., Huang, M., Xu, A., Yang, H., Duan, W., & Paxton, J. W. (2005). Prediction of herb–drug metabolic interactions: a simulation study. *Phytotherapy Research*, 19(6), 464-471.