

İlacın Doğadan Eczaneye Gizemli Yolculuğu

The Mysterious Travel of Drugs from Nature to Pharmacy

© Gülден DİNİZ¹, © Şervan VEYSANOĞLU², © Simge İNAL², © Buket ARAÇ², © Neslihan DÜZENLİ³,
© Emine Müge KARAKAYALI²

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf: Diniz G, Veysanoğlu Ş, İnal S, Araç B, Düzenli N, Karakayalı EM. The Mysterious Travel of Drugs from Nature to Pharmacy. Forbes J Med 2024;5(1):1-8

ÖZ

İnsanlar binlerce yıldır doğada bulunan çeşitli maddeleri semptomların giderilmesi, hatta hastalıkların iyileştirilmesi amacıyla kullanmışlardır. İlaçlar bitki, hayvan, mikroorganizma gibi doğada var olan kaynaklardan elde edilen ya da bu doğal maddeler örnek alınarak laboratuvarında sentezlenen tıbbi ürünlerdir. Günümüzde bazı modern tıp uygulamalarında bile doğal bileşenlerden elde edilen ilaçlar hala kullanılmaktadır. Başta bitkiler olmak üzere birçok doğal ürün, önemli farmakolojik etkilere sahip kimyasal bileşikler içerir ve bu bileşikler, modern ilaçlarda kullanılan aktif bileşenlerin temelini oluştururlar. Ancak piyasadaki kolaylıkla tedarik edilebilen bu doğal bileşiklerin bazı yan etkileri vardır. Ayrıca kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleri olabileceğinden tıbbi denetim olmadan kullanımları tehlikelidir. Çünkü doğal kaynaklardan elde edilen bir maddenin ilaç olarak kullanılabilir hale gelmesi için, bilimsel araştırmalar ve klinik deneylerle desteklenen hem üretim aşamasında hem de ilaç olarak ruhsatlandıktan sonra denetlenen uzun bir yol kat etmesi gerekir. Bu derlemede; ilaçların doğadan eczaneye ulaşan tarihsel ve teknolojik öyküsü, doğadaki kaynakları, ruhsatlı ilaç haline geliş aşamaları ve doğal ürünler olarak pazarlanan ilaç öncüsü maddelerin denetimsiz kullanımının sakıncaları güncel literatür eşliğinde irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç, doğal ilaç, ilacın sentezi, doğal maddelerin ilaç olarak kullanımı

ABSTRACT

For thousands of years, people have used various substances found in nature to relieve symptoms and even cure diseases. Drugs are medicinal products obtained from natural sources such as plants, animals, and microorganisms or synthesized in the laboratory by taking these natural substances as examples. Even in some modern medical practices, drugs derived from natural components are still used. Many natural products, predominantly plants, contain chemical compounds with important pharmacological effects, and these compounds form the basis of active ingredients used in modern medicines. However, these natural compounds, which can be easily supplied from the market, may have some side effects. In addition, since there are several interactions with other drugs used, their use without medical supervision is dangerous. Because, for a substance obtained from natural sources to be used as a medical drug, it must go a long way, be supported by scientific research and clinical trials, and be controlled both during the production phase and after it is licensed as a medicine. In this review, the historical and technological story of drugs reaching the pharmacy from nature, their sources in nature, their stages of becoming licensed drugs, and the drawbacks of uncontrolled use of natural products are discussed in the light of current literature.

Keywords: Medical drugs, natural products, synthesis of drugs, use of natural substances as drugs

Geliş/Received: 24.07.2023

Kabul/Accepted: 13.09.2023

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Gülден DİNİZ,

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca
Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Tel.: +90 542 243 13 09

✉ gulden.diniz@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1512-7584



GİRİŞ

Fosil buluntular, ilk insanın yaklaşık 150-200 bin yıl önce Afrika'nın Etiyopya bölgesinde ortaya çıkıp, o bölgeden tüm dünyaya yayıldığını göstermektedir. Hatta 1967 yılında keşfedilen Omo fosilleri insanlığın kökeninin Etiyopya'ya dayandığını fiziksel olarak kanıtlamıştır. Kökeni çok daha eskiye dayansa da insanoğlu davranışsal çağdaşlığa ancak 40-50 bin yıl önce ulaşmıştır.¹

İnsanoğlu binlerce yıla yayılan var olma mücadelesinde bitkiler başta olmak üzere birçok başka doğal kaynaklardan farklı amaçlarla yararlanma becerisini gösterebilmiştir. Örneğin, en eski ruhsatlı ilaç diyebileceğimiz Aspirin'in ana bileşeni olan salisilik asit, beyaz söğüt ağacı kabuğundan elde edilir ve ilaç olarak üretilmeden önce de söğüt ağacı kabuğu özütü insanlar tarafından ağrıların dindirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Benzer şekilde papatya çayının uyutucu etkisi, zencefilin sindirimi kolaylaştırıcı etkisi ve rezenenin gaz giderici etkisi bu bitkilerin yüzlerce yıldır insanoğlu tarafından tedavi amacıyla kullanılmasını sağlamıştır.² Çağdaş tıbbın gelişmesi ve gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar sadece bitkilerin değil birçok başka doğa kökenli maddenin de tedavi amaçlı kullanımının önünü açmıştır. Örneğin bazı yılan ve örümcek zehirlerinden tansiyon düşürücü veya antikoagülan özelliklere sahip ilaçlar üretilebilir. Benzer şekilde bazı deniz organizmaları, antiviral, antibakteriyel ve antikanser özelliklere sahip aktif bileşikler içerir. Ancak aktarlardan kolaylıkla tedarik edilebilen bu maddelerin "doğal, ilaç değil ve çok yararlı" şiarıyla sınırsız tüketilmesi advers etkileri veya kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleri nedeniyle son derece tehlikelidir.³ Örneğin; arıların Batı Karadeniz'de baharda çiçek açan orman gülünden yaptıkları "deli bal" yörede çok şifalı olarak bilinir. Ama kardiovasküler ve nörolojik etkileri olan bu balın fazla tüketilmesi, özellikle yaşlılar için çok tehlikelidir.⁴

Bu derlemede; ilaçların doğadan eczane raflarına uzanan tarihsel ve teknolojik öyküsünün, doğadaki kaynaklarının, ruhsatlı ilaç haline geliş aşamalarının ve doğal ürünler olarak pazarlanan ilaç öncüsü maddelerin denetimsiz kullanımının sakıncalarının güncel literatür bulguları eşliğinde incelenmesi amaçlanmıştır.

İlaç Nedir?

İlaç, insanları hastalıklardan korumak, tedavi etmek, teşhis koymak, bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek veya insan yararına değiştirmek amacıyla kullanılan, genellikle bir veya kombinasyon halinde doğal ve sentetik kaynaklı maddelerden formüle edilmiş etkin maddeler içeren, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen, uygulanacağı doza göre hazırlanmış üründür. İlaçlar; doğal kaynaklardan ekstrakte edilerek, kimyasal sentezle

veya biyoteknolojik olarak üretilebilmektedir. Herhangi bir tıbbi ürünün klinikte ilaç olarak kullanılabilmesi için, çeşitli prelinik deneyler ve randomize kontrollü klinik araştırmalarla güvenilirlik ve etkinliklerinin kanıtlanması gerekmektedir. Bu, üretimlerinden başlayan ve ilaç olarak ruhsatlandırıldıktan sonra bile devam eden oldukça uzun, pahalı ve zahmetli bir süreçtir. Bir molekülün ilaç haline gelebilmesi için, öncelikle herhangi bir semptom veya hastalıkta iyileştirici gücü olabileceğinin belirlenmesi gerekir. Çünkü ancak güçlü bir hipotez, ilaç üretiminde kat edilen bu meşakkatli yola çıkmak için gerekçe yaratır.³

Geliştirilinceye dek yürütülen kapsamlı araştırma-geliştirme (AR-GE) çalışmaları ile ilaç ruhsatlandıktan sonra yapılan klinik araştırmalardan elde edilen bulgular ya da ulusal sağlık otoritelerinin denetimleri sırasında saptanan olumsuzluklar nedeniyle herhangi bir ilacın yıllar sonra bile piyasadan kaldırılıp kullanımının yasaklanması mümkündür. Bu nedenledir ki ruhsatlı ilaçlar "bitkisel ürünler veya gıda takviyeler" olarak bilinen; dozu, etkisi, toksisitesi standardize olmayan maddelerle aynı kefeye konulmamalıdır.

Yeni Bir İlacın Geliştirilme ve Üretilme Aşamaları

Yeni bir ilaç geliştirme ve üretim süreci 8-15 yıl kadar sürmekte, milyar dolarlarla ifade edilen AR-GE harcamasını gerektirmektedir. Yeni bir ilacın ham madde halinden eczane rafına yolculuğunun aşamaları kısaca şöyle özetlenebilir:

Biyosentez: Yeni bir ilaç geliştirilme sürecinde ilk aşama, belirli bir hastalıkta terapötik potansiyele sahip bileşiklerin belirlenmesidir. Potansiyel etkisi bilinen bileşikler belirlendikten sonra sentezlenmeleri gerekir. İlaç molekülü vücutta etkilemesi öngörülen hedef yapının veya mekanizmanın özelliklerine göre tasarlanır ve biyosentez ile elde edilir.⁵

Prelinik (klinik öncesi) araştırmalar: Bir molekülün ilaç haline gelebilmesi için, öncelikle bir semptom veya hastalıkta tedavi edici etkiye sahip olduğunun kanıtlanması gerekir. Bunun için, önce prelinik çalışmalar yapılmalıdır.⁵ Prelinik çalışmalar, "Faz 0" dönemi olarak da adlandırılan ve ilaç adayının insanlar üzerinde denenmesinden önce yapılan araştırmaları içerir. Canlı organizmalardan elde edilen (primer) veya hazır (sekonder) hücre hatlarının kullanıldığı hücre kültürü çalışmaları ve hayvan deneyleri bu çalışmaların başlıcalarıdır. Bu araştırmaların temel amacı, ilaç adayı maddenin moleküler, hücresel, organ, sistem ve organizma düzeyinde farmakolojik etkilerini belirlemektir. Hayvan deneyleri, ilaç adayı maddenin çeşitli hastalık modellerinde etkililiğinin saptanmasının yanı sıra güvenliliğinin de değerlendirildiği toksisite çalışmalarını kapsar. Etkisiz ve maksimum tolere edilebilir dozun

belirlendiği akut toksisite, molekülün biyokimyasal ve fizyolojik etkilerinin tanımlandığı subakut veya subkronik toksisite çalışmalarının klinik araştırmalardan önce tamamlanması gerekirken, kronik toksisite çalışmaları klinik araştırmalarla eş zamanlı yürütülebilir.⁶ Bu çalışmaların sonuçları, insanlardaki klinik durumu ve yanıtı her zaman tam olarak yansıtmaz veya garanti edemez, fakat belli bir öngörü sağlayabilir. Preklinik çalışmaların bilimsel, istatistiksel, etik ve yasal açıdan doğru uygulanmaları, bir sonraki süreç olan klinik araştırmaların başarısında ve insanlardaki ilk dozun hesaplanmasında önemli ip uçları sağlayabilir.^{7,8}

Klinik araştırmalar: Yeni ilaçların klinik kullanıma sunulmasından önce yapılması zorunlu olan klinik ilaç araştırma süreci, biri ruhsatlı ilaçlarla gerçekleştirilen tüm klinik çalışmaları kapsayan 4 fazdan oluşmaktadır.³

Faz I, ilacın insana ilk olarak uygulandığı denemelerdir ve genellikle 18 aydan kısa sürer. Faz I çalışmaları, genellikle az sayıda sağlıklı gönüllünün (20-80 kişi) yanı sıra çeşitli maligniteleri içeren onkolojik ve hemofili dahil olmak üzere belirli hematolojik hastalıklarda hasta gönüllünün katılımı ile gerçekleştirilebilir.^{3,6-8}

Faz II çalışmaları "etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi" olarak da adlandırılan klinik araştırma dönemidir. Az sayıda hasta gönüllünün katılımı ile yapılır (~200) ve ortalama 2 yıl kadar devam eder. İlaç adayının kritik farmakolojik etkilerine dair kanıtların esas olarak ortaya çıkarıldığı aşamadır. Faz II çalışmalarının amacı, faz I sonuçlarına göre az sayıda hastada ilacın terapötik ve profilaktik değerini, advers etkilerini ve toksisite dahil olmak üzere güvenilirliğini, optimum dozunu ve doz aralıklarını saptamak, ilaç adayının faz III denemelerini yapmaya değer olup olmadığını değerlendirmek, ilacın minimum etkin plazma konsantrasyonu ve minimum toksik plazma konsantrasyonu arasındaki mesafeyi ifade eden güvenlik aralığını belirlemektir. İlaç adayı önce tek başına kullanılır, sonra plasebo ve/veya standart bir ilaçla karşılaştırma için randomize, çift kör, kontrollü denemelere geçilir. Bu dönemdeki kontrollü denemeler, tedavi kronik nitelikte bile olsa mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.⁹

Faz III, "karşılaştırmalı tedavi ve güvenlilik inceleme dönemi" olarak da adlandırılan klinik araştırma dönemidir. Çok sayıda hasta gönüllünün katılımı ile gerçekleştirilir (3000-10000) ve 4 yıla kadar devam edebilir.¹⁰ Temel amacı, ilaç adayının terapötik etkinliğinin ve yarar/zarar oranının plasebo ve standart ilaçlar ile karşılaştırılmasıdır. Genellikle randomize ve çift kör olarak tasarlanan ve çok merkezli yürütülen araştırmalardır. İlaç adayının etkinliğinin plasebodan üstün olduğu ve standart tedavi ilacından daha avantajlı olduğunun gösterilmesi ile ruhsat başvurusu

yapılabilir. Ruhsat başvurusu yapılan araştırma ilacı, ilgili sağlık otoriteleri tarafından kalite, etkililik ve güvenlilik açısından değerlendirilir ve uygun bulunması durumunda ruhsatlandırılır. Araştırma ürünü, piyasaya sunulması için satış izni verilmesi ile nihayet "ilaç" olarak eczane raflarındaki yerini alabilir. Ülkemizde "T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü", Avrupa Birliği'nde "Avrupa İlaç Ajansı" ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) "ABD Gıda ve İlaç İdaresi" yeni araştırma ilacının ruhsat başvurusunun yapıldığı ve değerlendirildiği sağlık otoritelerinden en fazla tanınanlardır. Diğer ülkelerde de benzer şekilde ilaç ruhsatlandırılma işlemlerinin yürütüldüğü çeşitli sağlık otoriteleri mevcuttur.⁶⁻¹⁰

Ruhsatlandırma ve Pazarlama Sonrası Denemeler

Faz IV, "genişletilmiş güvenlilik çalışması" olarak da ifade edilebilen, ilacın güvenlilik bakımından izlenmesine yönelik pazarlama sonrası gözetim çalışmalarının yapıldığı klinik araştırma dönemidir. İlacın piyasada bulunduğu süre boyunca yapılan tüm klinik çalışmalar bu kapsamdadır. Faz IV, önceki faz çalışmalarındaki gibi seçilmiş ve kısıtlı sayıda hastada değil, pazarlanan ilacın gerçek yaşam koşullarında çok daha fazla sayıda hastanın katılımı ile yapılır. Çok nadir görülen bir advers etki (<1/10.000), 300.000 veya daha fazla sayıda hastanın izlenmesi ile ortaya konulabilmektedir. Bu sebeplerle faz IV çalışmaları, hem nadir ve çok nadir görülen hem de geç ortaya çıkan advers etkilerin saptanmasına olanak sağlar. Bu çalışmalarda ayrıca, tezgah-üstü ilaçlar dahil olmak üzere diğer ilaçlarla etkileşimler de kapsamlı olarak değerlendirilebilmektedir.^{10,11}

Yıllardır klinik kullanımda olsa bile pazarlama sonrası denetim niteliğindeki bu çalışmalar, önemli güvenlilik sorunlarının tespit edilmesi durumunda ilacın kısa ürün bilgisinde değişikliğe gidilmesi, "kara kutu" uyarısının eklenmesi ve hatta ilacın piyasadan çekilmesi ile sonuçlanabilir. Örneğin; 1960'larda çok etkili bir antiemetik olarak ruhsatlanan talidomid, ilerleyen yıllarda ilacı kullanan gebelerin çocuklarında bir ekstremita malformasyonu olan fokomeli ile ilişkilendirildiği için gebelerde kullanımı yasaklanmıştır. Günümüzde bu ilaç immünmodülatör olarak farklı endikasyonlarda kullanılmaktadır.³ Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar arasında, selektif COX-2 inhibitörlerinden olan lumirakoksib ciddi derecede karaciğer hasarına neden olabildiği, valdekoksib ve rofekoksib ise kardiyovasküler trombotik olaylar nedeniyle miyokard infarktüs riskini önemli ölçüde artırdıklarının saptanması üzerine piyasadan çekilen ilaçlardan bazılarıdır.

İlaçların doğadaki kaynakları: İlaçların elde edildiği doğal kaynakların başlıcaları; hayvanlar ve insanlar, çeşitli mikroorganizmalar, mineraller ve bitkilerdir.

İlaç Elde Edilen Hayvan ve İnsan Kaynaklı Ürünler

Hayvansal kaynaklı ürünler saflaştırılmış halde ya da içerisinde etken madde içeren karışımlar halinde olabilir. Hayvansal kaynaklı ilaçların başlıcaları, hormonlar, enzimler veya antitoksinlerdir. Bunlara örnek olarak tiroit hormonu, insülin hormonu, sindirim enzimleri, safra asitleri, akrep, yılan ve tetanoz antitoksinleri gösterilebilir. Ancak günümüzde DNA rekombinasyonu yoluyla bazı organik ürünler *in vitro* koşullarda üretilebilmektedir. İnsanlardan elde edilen en önemli ilaçlar ise kan ve insan plazması, insan albümini, immüno globulinler gibi kan ürünleridir. Bunlara ek olarak, hormon ve enzim tipindeki bazı ilaçlar, insanlardan da elde edilebilmektedir.^{3,12}

İlaçların Kaynağı Olan Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalarda da bulunan pek çok molekül ilaç üretiminde kullanılabilir.¹³ Bu nedenle doğada var olan kaynakların incelenmesi ilaçlar için ihtiyaç duyulan biyoaktif moleküllerin elde edilmesine katkı sağlar. Mikroorganizmaların biyoaktif molekül kaynağı olarak kabul edilmesi 1929 yılında penisilin keşfinden bu döneme kadar devam etmiştir. Bu amaçla kullanılan mikroorganizmaların geliştirilmesi için laboratuvar kültürlerinden yararlanılır.¹⁴

Mantarlar, MS 800 yıllarından bugüne tıbbi amaçlı kullanılan simbiyotik yaşayan mikroorganizmalardır.^{15,16} İlk olarak Çin'de pirinç üzerinde *Monascus purpurea* mayasının yetiştirilmesi ile aktif bileşik elde edilmiştir.¹⁵ Mantarlar klinik açıdan pek çok önemli organik asit ve ikincil metabolitlerin eldesine de yardımcı olur¹⁶ ve ilaçların üretilmesinde kullanılan mantar kökenli biyolojik metabolitler tüm mikrobiyal ürünlerin %38 kadarını oluşturur. Antimikrobiyal aktivite gösteren fusidik asit ve griseofulvin, immünsüpresif aktivite gösteren siklosporin ve mikofenolik asit, antifungal aktivite gösteren anidulafungin ve kaspafungin gibi pek çok mantar metabolitinden elde edilmiş ilaç mevcuttur.¹⁴

Bakteriler de ikincil metabolitlerin önemli üreticilerindedir.¹⁷ *Bacillus* ve *Pseudomonas* türleri en yaygın mikrobiyal üreticilerdendir. Aktinomiçes'ten elde edilen bileşikler mikrobiyal biyoaktif bileşiklerin büyük bir kısmını oluşturur.¹⁴ Streptomisin, eritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotikler de bakterilerden elde edilen ilaç etken maddelerinden bazılarıdır. Fakat bakterilerden sadece antimikrobiyal etkili antibiyotikler elde edilmez. Bazı immünsüpresifler (örneğin; takrolimus) ve antineoplastik ilaçlar da (örneğin; daktinomisin, doksorubisin ve daunorubisin) bakterilerden elde edilmektedir.^{17,18} Bakterilerden aşı elde edilmesinde de faydalanılabilmektedir.¹²

Algler 1970'li yıllardan bugüne ilaç elde edilmesi için kullanılan mikroorganizmalardır.¹⁴ Alglerden elde edilen

ilaçlar, antimikrobiyal, antifungal ve antioksidan etki gösterirler. Ayrıca alglerden hormonların, antikorların, aşıların ve bağışıklık düzenleyici ilaçların sentezinde yararlanılır.¹⁹ Pek çok alg türü serbest radikallere sahip olduğundan çeşitli hastalıklara karşı bir terapötik ajan veya sitotoksin olarak kullanılabilirler.²⁰

İlaç Kaynağı Olan Mineraller

Mineraller; hava, su ve toprakta yaygın olarak bulunan, insanlarda, toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %4-6 kadarını oluşturan inorganik elementlerdir. İnsan vücudunda üretilmez ve sentezlenmezler. Bazı enzimlerin ve fonksiyonların fizyolojik olarak işlevselliklerine aracılık edebilirler. Bu nedenle eksiklikleri durumunda takviye edilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle insan vücuduna besinlerle veya gıda takviyeleri yardımıyla alınmaları gerekir. Kalsiyum, fosfor, magnezyum, iyot, demir, çinko, bakır, selenyum bunlara örnek olarak gösterilebilir.³

İlaçların Kaynağı Olan Bitkiler

Bitkilerin yeryüzündeki varlığı insandan çok daha öncesine uzanır. İlk bitkiler 500 milyon yıl önce karada ortaya çıkmıştır. Bugüne kadar da yaklaşık 400 bin bitki türü tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır.²¹ İlk insanların beslenme biçimi çoğunlukla bitki temelli olduğundan, insanoğlu bitkilerin tüketilebilir kısmını bulma sürecinde, hastalıkların tedavisine yardımcı olan tıbbi bitkilerle karşılaşmıştır.²² Yazının bulunmasıyla bu özelliklere sahip bitkiler kaydedilmiştir. Özetle geleneksel bitkisel ilaçlar bu şekilde deneme yanılma yoluyla bulunmuştur.^{23,24} Tıbbi bitkilerin insanlarda şifa amaçlı kullanılması, insanlığın ilk dönemlerine kadar uzanır. Antik Çin, Antik Yunan, Hindistan, Kuzey Afrika ve Arap yarımadasında yaşamış uygarlıklar yazılı kaynaklarda bitkilerle tedaviden bahsetmiştir.²⁵ Bitkilerin tedavi edici ilaç olarak kullanıldığına ilişkin ilk yazılı kayıtlar Mezopotamya'da M.Ö. 2600 yıllarına kadar uzanmaktadır. Nagpur'da bulunan yaklaşık 5000 yıllık bir Sümer kil levhası; haşhaş, henbane ve mandrake gibi alkaloidleri de içeren 250'nin üzerinde bitkiden bahsedilen 12 ilaç reçetesi içermektedir.^{25,26} Bitkisel tedavi ile ilgili papirüslerin en önemlisi M.Ö. 1550 yıllarında yazıldığı tahmin edilen Ebers papirüsüdür. Teb'de bir mumyanın bacakları arasında bulunmuş olup, 77 bitkisel ilaç ve 800'den fazla reçete içermektedir. Reçetelerde günümüzde de iyi bilinen ardıç meyvesi, çiğdem, hardal, hintyağı, incir, keten tohumu, kişniş, sakız, soğan, sarımsak, kişniş, tarçın, sarı kantaron, aloe vera ve üzümün adı geçmektedir.^{23,25,26}

Hinduizm dininde kutsal kitap olan 'Vedalar'da Hindistan'da çokça rağbet gören bitkilerle tedaviden bahsedilir. Bugün bile kullanılan çok sayıda baharat bitkisinin ana vatanı Hindistan'dır. Küçük hindistan cevizi, biber, karanfil bunlara örnektir. Araplar ise aloe vera, ölümcül itüzümü, banotu,

kahve, zencefil, safran, zerdeçal, biber, tarçın, senna benzeri daha hafif etkiye sahip bitkileri güçlü etkiye sahip olanlarına yeğlemişlerdir.²⁶ Antik çağda Herodot, hint yağı bitkisinden, Orpheus, karaca ot ve sarımsaktan ve Pisagor deniz soğanı, hardal ve lahanadan bahsetmiştir. Hipokrat'ın eserlerinde vücutta yarattığı şifa etkilerine göre sınıflandırılan 300 bitki bulunmaktadır: Ateşe karşı pelin ve kantaron, bağırsak parazitlerine karşı sarımsak, ağrı kesici olarak haşhaş, banotu, itüzümü ve mandrake, kusturucu olarak kokulu karaca ot, diüretik olarak deniz soğanı, kereviz, maydanoz, kuşkonmaz ve sarımsak, sıkılaştırıcı olarak meşe ve nar kullanılmıştır.²⁶ Sonuç olarak, geçmişten günümüze insanlar temelde beslenme amacıyla tükettikleri bitkilerin kök, yaprak, çiçek, meyve gibi kısımlarının tedavi edici etkilerini deneme yanılma yöntemi ile öğrenmiş ve bu bilgiler kuşaktan kuşağa aktararak günümüze dek ulaşmıştır.²⁷

Sağlık Sektöründe Pazarlanan Bitkisel Kaynaklı Ürünler

Günümüzde kullanılan bitkisel ürünler piyasada ham droglar, çaylar ve farmasötik formülasyonlu ürünler olarak satışa sunulmaktadır.²⁸ **Droglar**, ilaç yapılmasında kullanılan doğal organik, inorganik veya sentetik kökenli, tedavi özelliği olan ham maddelerdir. **Bitkisel droglar** bir bitkinin tedavi amacıyla kullanılan kısımları, bu kısımlardan hazırlanan özütler veya bu kısımların bir işleme tabi

tutulmasıyla kazanılan uçucu yağlar, sabit yağlar, reçineler veya balzamlar gibi ürünlerdir. **Bitkisel ürünler** tek bir bitki veya farklı bitkilerin kombinasyonunu içerebilir. **Bitkisel tıbbi ürün** veya **bitkisel ilaç** olarak tanımlanan ürünler ise hastalıkların tedavisi veya hastalıklardan korunmak amacı ile hazırlanmış, bitkisel drogları veya karışımlarını olduğu gibi veya etkili kısımlarını taşıyan kullanış yoluna uygun farmasötik formda ve belirli dozda hazırlanmış etiketlenmiş ürün veya müstahzarlardır. Farmasötik formülasyonlu bitkisel ürünler, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve gıda takviyesi olarak pazarlanmaktadır. **Geleneksel bitkisel tıbbi ürün**, kullanımı bibliyografik olarak kanıtlanmış, geleneksel kullanım ile uyumlu endikasyonu bulunan; haricen, oral veya inhalasyon yoluyla kullanılan tıbbi ürünlerdir. Bu ürünler, hekim gözetiminde reçete edilerek kullanılan ilaçların özelliklerinin bir kısmını taşımaktadır. Bitkisel tıbbi ürünler ile konvansiyonel ilaçlar arasındaki en önemli farklar Tablo 1'de sunulmuştur.²⁹

Bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsat değerlendirilmeleri, başvuru ülkelerin kanun ve yönetmeliklerine göre yapılmaktadır. Bu ürünler, ülkemizde "Sağlık Bakanlığı" tarafından "Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" kapsamında "geleneksel bitkisel tıbbi ürün" olarak ruhsatlandırılabilir. Bu yönetmelik kapsamında geleneksel tıbbi ürünler; bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru

Tablo 1. Bitkisel tıbbi ürünler ve ilaçlar arasındaki farklar

Özellik	Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler	Konvansiyonel ilaçlar
Etken madde	Etken madde olarak bitki veya bitki ekstresi taşıyan çok bileşenli karışımlar şeklindedir. Çoğu saf olarak elde edilemez.	Etken maddeyi saf halde ve genellikle tek etken madde olarak içerirler. Birden fazla tanımlanmış aktif madde de içerebilir.
Etken madde miktarı	Etken madde miktarı bir karışımdan diğerine önemli farklılık gösterir.	İçerdiği aktif madde veya maddelerin miktarı bellidir.
Etki mekanizmaları	İyi tanımlanmamıştır	İyi tanımlanmıştır.
Advers etki	Yeterince araştırılmamıştır. Genellikle deneyim ile belirlenir.	Akut ve yaygın görülen advers etkileri iyi tanımlanmıştır. Piyasaya sürüldükten sonra da geç advers etki ve ilaç etkileşimleri vb. açısından takip edilirler.
Toksosite ve özel toksik etkiler (karsinojenite, teratojenite ve mutajenik etki)	Yeterince araştırılmamıştır.	Toksosite çalışmaları ile tanımlanmıştır.
Farmasötik form	Farmasötik formları genellikle oral veya topikal yoldan uygulanır.	Enjeksiyon yolu dahil pek çok farklı yoldan uygulanabilirler.
Endikasyon	Endikasyonları genellikle ICD sınıflamasında kesin bir yer bulmayacak şekilde belirsiz bir ifade içerir (örneğin; idrar söktürücü, böbrek hastalıkları tedavisi).	Endikasyonları net olarak tanımlanmıştır ve kısa ürün bilgisinde belirtilmektedir.
Etkinlik ve güvenlik	Yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır.	Etkinlik ve güvenlik sınırları nettir. Preklinik ve randomize kontrollü klinik araştırmalarla ortaya konmuştur.

ICD: International Classification of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)

tarihinden önce Türkiye’de veya Avrupa Birliği ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanıldığı kanıtlanmış olması gerekir. Ayrıca fitoterapiyi uygulamaya yetkili kişilerin sadece sertifikalı hekim veya diş hekimi olduğu belirtilmiştir. **Gıda takviyeleri** ise belli bir formülasyona sokulmuş diğer bitkisel ürünlerdir. Ülkemizde bitkisel ürünlerin çoğu, “gıda takviyesi” olarak piyasaya sürülmektedir. Gıda takviyeleri, bitkisel ürünlerle ilgili yönetmeliğin dışında bırakılmıştır. Satış izinleri, ruhsatlandırılmaları ve denetimleri Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından denetlenmektedir. Bunlar herhangi bir endikasyon için etiketlenmezler. İyi imalat uygulamalarına uygun olarak üretilseler de etken maddenin analizi ve standardizasyon konusunda bir zorunluluk yoktur. Satış noktaları ile sosyal medya ve internette reklamlarının yapılması ile ilgili de bir sınırlama bulunmamaktadır. Aktarlarda, baharatçılarda, bitkisel ürün satış noktalarında veya internetteki alışveriş siteleri aracılığı ile pazarlanmaktadır. Günümüzde bitkisel ürünlerin tedavide “ilaç” olarak kullanılmaları oldukça tartışmalı bir konudur ve global bir görüş birliği bulunmamaktadır.²⁹⁻³¹

Her Doğal Ürün Zararsız mıdır?

Çeşitli hastalıkların tedavisinde etkili olacağı öngörülen yeni bir maddenin ilaç haline gelinceye kadar katettiği yol inanılmaz zordur ve üstelik bu yolun geçilmesi için çok ciddi maddi kaynak gerekmektedir. Çoğu kez elde edilen yeni ilacın yeniden üretilmesi çok kolay ve ucuzdur. Ancak fiyatlandırması yapılırken, en azından piyasadaki ilk dönemlerinde AR-GE için harcanan maliyet göz önüne alındığından yeni ilaç genellikle pahalı ilaçlar arasında yer alacaktır. Unutulmamalıdır ki ucuz ya da pahalı olsun bir ürün, ruhsatlı ilaç olarak satılıyorsa nispeten güvenle kullanılabilir. Çünkü üretim aşaması ve sonrasında, piyasada satıldığı sürece denetim devam eder. Prospektüsünü okuduğunuzda ilacın en ender görülen yan etkilerini bile öğrenebilir, yazılan yan etkiler nedeniyle en sıradan ilacı bile kullanmaktan vaz geçebilirsiniz. Ama nedense hiç kimse aktardan aldığı “X” otunun ne kadar güvenilir olduğunu merak etmez! Hatta sosyal medyada bitkisel kökenli çeşitli ürünlerin, kanserden diyabete, mantardan ülsera kadar her türlü hastalığın tedavisinde kullanıldığı iddia edilmekte ve denetimsiz satılıp tüketilmektedir.^{31,32} Üstelik bu ürünlerde terapötik etkinliği olduğu kabul edilen aktif maddeler ve miktarları belirsizdir. Oysa bitkisel ilaçlarda da ruhsatlı ilaçlarda aranan kalite, güvenilirlik ve etkinlik şartları bulunmalıdır.³² Ayrıca bitkisel ilacın elde edildiği bitkinin yetiştiği yer, mevsim koşulları, ürünün toplandığı mevsim gibi çok değişik etkenler, bitkisel ilacın içeriğini değiştirebilmektedir. Bitkilerden elde edildikten sonra

ilaç üretimi için tamamlanması zorunlu aşamalardan geçip bitkisel ilaç haline gelmeden, herhangi bir özütün ilaç yerine kullanılması çok önemli sorunlar doğurur. Bitkiler ilaç hammaddesi elde edilmesindeki en önemli kaynak olsalar da ancak ruhsatlanan bitkisel ilaçlar tedavide kullanılabilirler. Örneğin; günümüzde en sık kullanılan ilaçlardan olan aspirinin etken maddesi söğüt ağacı kabuğunda bulunan asetil salisilik asittir. Yazılı kaynaklarda söğüt ağacı kabuğunun ateş düşürdüğüne dair ilk gözlemlerin 1700’lü yılların sonunda yapıldığı belirtilse de etken maddenin söğüt ağacı kabuklarından izole edilip ilaç olarak ruhsatlanması için 100 yıla yakın süre geçmesi gerekmiştir. Çünkü söğüt ağacı kabuğunun kurutulup dövülmesiyle hazırlanan tozun hangi miktarda alındığında etkili, hangi miktarda toksik, hatta ölümcül olduğunun bilinmesi olanaksızdır.^{31,32}

Sosyal medyanın da büyük etkisi ile özellikle eğitimsiz toplumlarda bitkilerden elde edilen ürünler hakkında “doğal maddeler olduğu için hiç zararlı etkileri yoktur” şeklinde yaygın bir inanış vardır. Oysa “gıda takviyesi” veya “zayıflama çayı” başlığı altında eczaneler dışında satılan ürünlerin bir kısmının ciddi yan etkiler yaptığı, hatta ölümlere neden olduğu bildirilmektedir.³⁰ Besin olarak tüketilen bazı bitkiler antikanserijen veya antioksidan olarak nitelenirler. Literatürdeki çalışmalarda bu bitkisel besinlerden çoğunun DNA tamir mekanizmalarında görevli enzimler aracılığıyla genomu pozitif veya negatif yönde etkilediği bildirilmiştir.³³ Örneğin; enginar, deve diken, zerdeçal insandaki tek direkt onarım mekanizması enzimi olan metilguanin-metiltransferaz (MGMT) enzimini; ahududu bazı nükleotid kesip çıkarma tamir (NER) mekanizması proteinlerini; yaban mersini, kahve, ayçiçeği çekirdeği ve enginar tek iplik kırıklarını tanıyan baz kesip çıkarma (BER) sistemi enzimlerini, kahve, kızılçık, havuç yanlış eşleşme tamir (MMR) proteinlerinden PMS2’yi; zeytin ve çikolata ise hem BER hem de MMR sistem enzimlerinden bazılarını artırmaktadır. Yeşil çay MGMT enziminin ve MMR enzimlerinden MLH1’in aktivitesini artırır. DNA tamirini artırma özellikleri nedeniyle antikanserijen etkili bu maddelerin normal kişilerde bile denetimsiz ve fazla miktarda tüketiminin zararları belirsizdir. Herhangi bir hastalık ve tümör nedeniyle tedavi gören kişilerin ise tedavi etkinliğini değiştirebilecek kapasitedeki bu ürünleri kesinlikle kullanmaması gerekir. Örneğin; yüksek dereceli beyin tümörü tedavisinde kullanılan bir ajan MGMT enzimini inhibe ederek etki etmektedir. Oysa hasta sürekli olarak yeşil çay tüketirse MGMT enzim aktivitesi artıp DNA’daki sitotoksik metile alanları ortadan kaldırarak ilaç direncine yol açacaktır.³³

Bitkisel doğal ürünlerle ilgili önemli bir sorun da bu ürünlerin fizyolojik veya patolojik koşullara göre etki profillerinin değişkenlik gösterebilmesidir. Örneğin;

üzüm çekirdeği ve kabuklarından elde edilen resveratrol takviyesinin maligniteler de dahil çok değişik hastalıklarda çeşitli olumlu etkilerinin olduğu prelinik ve az sayıda klinik araştırmada bildirilmiş olsa da resveratrol takviyesinin sağlıklı bireylerde önemli ölçüde bir etkiye neden olmadığı, hatta egzersiz performansını azalttığına dair raporlar da mevcuttur.³⁴⁻³⁶

Güvenilirlik kapsamındaki oldukça önemli bir sorun da bitkisel ürünlerin, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleridir. Özellikle terapötik aralığı dar olan ilaçlarla etkileşimleri hayatı tehdit eden ciddi etkilere neden olabilmektedir. İlaçlarla etkileştiği en fazla rapor edilen bitkisel ürünler arasında St. John's wort (Hypericum perforatum, Sarı Kantaron), Ginkgo (Ginkgo biloba), Ginseng (Panax ginseng), Ginger (Zingiber officinale, Zencefil), Garlic (Allium sativum, Sarımsak) ve ekinezya bulunur. Bu ürünlerle etkileşmeye giren ilaçlar arasında antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immünoşüpresan ilaçlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve HIV ilaçları yer almaktadır. Hypericum perforatum, ilaç metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek, bu enzimlerle metabolize olan birçok ilacın kan konsantrasyonu ve dolayısıyla etkisi azaltabildiği ve diğer bazı ilaçların absorpsiyonlarını önlemek suretiyle biyoyararlanımlarını azalttığı kanıtlanmıştır. Ayrıca dopamin ve noradrenalin gerilimini inhibe ettiğinden serotonin geri alım inhibitörleri, monoamin oksidaz enzim inhibitörü veya serotonerjik etkiyi artıran diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanılması serotonin sendromuna neden olabilir.³⁷⁻⁴⁰ Ginkgo biloba, Panax ginseng, Zingiber officinale ve sarımsağın başta varfarin olmak üzere antitrombotik ilaçların etkilerini potansiyelize ederek kanama riskinde artışa neden olabildikleri bildirilmiştir.⁴¹ Bu ürünler, hekimler tarafından reçetelenmedikleri için, sağlık kurumuna başvuran hastaların resmi kayıtlarında görünmeyebilir ve hasta tarafından ilaç olarak kabul edilmediğinden anamnez alınırken beyan edilmeyebilirler. Bu sebeple doğal kaynaklı bir ürün kullanılıp kullanılmadığının ayrıca sorgulanması tanıda yararlı olacaktır.

SONUÇ

Sağlık çalışanı olsun veya olmasın herkes ilacın herhangi bir tüketim maddesi değil, sağlık açısından özel öneme sahip bir ürün olduğu konusunu içselleştirmelidir. Aynı zamanda ilaç üretim aşamalarından geçmemiş doğal veya sentetik hiçbir ürün ilaç gibi kullanılmamalıdır. Çünkü ilaç, hastanın yararına olacak şekilde kullanılır. Ancak içindeki kimyasal maddeler tamamen zararsız olamayacağı için ruhsatlı ilaçların bile normal olarak vücutta bazı organlarda beklenen etkilerin yanında istenmeyen, rahatsız edici, hatta öldürücü yan etkileri olabilir. O nedenle ruhsatlı konvansiyonel veya yine ruhsatlanmış bitkisel ilaçlar

dışındaki ürünler sağlık profesyonellerine danışılmadan asla kullanılmamalıdır.

Ancak çoğu kez şifalı olarak bilinen doğal maddelerin kullanımını zaten doktor reçetesi ve önerisiyle olmadığından, bu konuda yapılacak en önemli şey toplumun eğitilmesidir. Sadece sağlık alanında çalışanların değil, tüm eğitim kurumları ve üniversitelerde eğitim veren akademisyenlerin, halkı doktor reçetesiyle eczanelerde satılan ürünler dışında şifalı olarak tanımlanan hiçbir ürünü kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Çünkü şifa vereceği öngörülen o ürün sadece yan etkileriyle zarar vermez, kronik hastalıklar veya kanser nedeniyle tedavi gören kişilerde kullanılan ilaçların etkisini nötralize ederek tedaviyi engelleyebilir.

Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.D., Ş.V., S.İ., B.A., N.D., E.M.K., Dizayn: G.D., N.D., Veri Toplama veya İşleme: G.D., Ş.V., S.İ., B.A., N.D., Analiz veya Yorumlama: G.D., E.M.K., Literatür Arama: G.D., Ş.V., S.İ., B.A., N.D., Yazan: G.D., N.D., E.M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Klein RG. Anatomy, Behavior, and Modern Human Origins. *Journal of World Prehistory*. 1995;9:167-98.
2. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*. 2000;287:1960-4.
3. Kayaalp, SO. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. Konu 3: İlaç Geliştirmede Klinik Deneme Dönemleri ve Farmasötik Geliştirme. Pelikan Yayıncılık. Ankara. 2013;47-76.
4. Jansen SA, Kleerekooper I, Hofman ZL, Kappen IF, Stary-Weinzinger A, van der Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovasc Toxicol*. 2012;12:208-15.
5. Üresin Y. İlaç geliştirme aşamaları, Sayfa:25-32, Klinik araştırmalar kitabı, Ed. Hamdi Akan, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2006.
6. Katzung BG. Temel ve Klinik Farmakoloji. Kısım I: Temel Prensipler. 5. İlaç Geliştirilmesi & Yasal Düzenlenmesi. 12. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2014;70.
7. Ritskes-Hoitinga M, Leenaars M, Avey M, Rovers M, Scholten R. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:ED000078.
8. Horien C, Yuan P. Drug Development. *Yale J Biol Med*. 2017;90:1-3.
9. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med*. 2011;123:194-204.
10. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete Tarihi:13.04.2013 Resmi Gazete Sayısı:28617); Üçüncü Bölüm (Araştırmaların Yürütülmesi İle İlgili Esaslar); Klinik Araştırma Dönemleri, Madde 10.

11. Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı Raporu. TÜBA. 2017.
12. Diniz G, Yaşın Y, Çoban C, Evciman Ş, Karakayalı M. Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? Forbes JM. 2022;3:1-9.
13. Lee SY, Kim HU, Park JH, Park JM, Kim TY. Metabolic engineering of microorganisms: general strategies and drug production. *Drug Discov Today*. 2009;14:78-88.
14. Abdel-Razek AS, El-Naggar ME, Allam A, Morsy OM, Othman SI. *Microbial Natural Products In Drug Discovery*. MDPI. 2020;8:470.
15. Langdon S, Pearce CJ. *The Microbial Pharmacy: FDA Approved Medicines From Fungi*. 2017.
16. Kück U, Bloemendal S, Teichert I. Putting fungi to work: harvesting a cornucopia of drugs, toxins, and antibiotics. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1003950.
17. Bacteria: The drug factory you'd never expect - Science in the News (2020).
18. Demain AL, Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J Antibiot (Tokyo)*. 2009;62:5-16.
19. Aditya T, Bitu G, Mercy EG. The Role of Algae in Pharmaceutical Development. *Journal Of Pharmaceutics And Nanotechnology*. 2016:82-9.
20. Khavari F, Saidijam M, Taheri M, Nouri F. Microalgae: therapeutic potentials and applications. *Mol Biol Rep*. 2021;48:4757-65.
21. The Plant List. Last Accessed Date: 10.04.2023. Available from: <http://www.theplantlist.org>
22. Hardy K, Buckley S, Collins MJ, et al. Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften*. 2012;99:617-26.
23. Aboelsoud NH. Herbal medicine in ancient Egypt. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010;4:82-6.
24. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv*. 2015;33:1582-614.
25. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Geçmisten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Journal of Forestry Faculty*. 2011;11:52-67.
26. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*. 2012;6:1-5.
27. Phillipson JD. Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry*. 2001;56:237-43.
28. Ersöz T. Bitkisel ilaçlar ve gıda takviyeleri ile ilgili genel yaklaşım ve sorunlar. *MİSED*. 2012;27-28:9-19.
29. Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. 2023, 3 Şubat. Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Resmi Gazete (sayı: 32093).
30. Demirezer, LÖ. Bitkilerin Tıpta Kullanılması Konusundaki Sorumluluklarımız. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu*. 2010:87-8.
31. Gürün MS. Bitkisel tıp ve kullanılan bitkisel ilaçlarda kalite; etkililik ve güvenlik sorunu, *İKU Dergisi* 2005;10:24-8.
32. Erdem S, Eren AP. Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerin yan etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2009;66:133-41.
33. Diniz G. Temel kavramlar: DNA hasarı-DNA onarımı-instabilite. Aktaş S, Alakavuklar M, editörler. *Klinisyenler İçin Temel Onkoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. Yayınlama Tarihi: 10.06.2021 (Online) ISBN: 978-625-401-395-9.
34. Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev*. 2015;21:1-15.
35. Toniolo L, Concato M, Giacomello E. Resveratrol, a Multitasking Molecule That Improves Skeletal Muscle Health. *Nutrients*. 2023;15:3413.
36. Davoodvandi A, Sharif PM, Dana PM, Asemi Z. Resveratrol Effects on Molecular Pathways and MicroRNAs in Gastrointestinal Cancers. *Curr Med Chem*. 2023;30:820-40.
37. Stein CM. Are herbal products dietary supplements or drugs? An important question for public safety. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 2002;71:411-23.
38. Dulger G. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharm J*. 2012;16:9-22.
39. Bauer S, Störmer E, John A, et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:203-11.
40. Haller CA. Clinical approach to adverse events and interactions related to herbal and dietary supplements. *Clinical Toxicology*. 2006;44:605-10.
41. Saw JT, Bahari MB, Ang HH, Lim YH. Potential drug herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract*. 2006;12:236-41.