TIBBİ FARMAKOLOJİDE

GÜNCEL VE DİSİPLİNLERARASI BİLİMSEL YAKLAŞIMLAR

Editör:
Prof. Dr. Ali Bilgili



BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Tıbbi Farmakolojide Güncel ve Disiplinlerarası Bilimsel Yaklaşımlar

Editör: Prof. Dr. Ali BİLGİLİ

ISBN: 978-625-5057-27-3

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

ÖNSÖZ

Topoizomerazlar; replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon ve kromozomal ayrılma süreçlerinde DNA topolojisini kontrol eden hayati enzimlerdir ve bu nedenle antikanser tedavide geçerli hedefler olarak kabul edilirler. Topoizomeraz inhibitörleri, hızla çoğalan kanserli hücrelerin hücre bölünmesi ve DNA replikasyonu süreçlerine müdahale edebilmeleri nedeniyle kanser kemoterapisinde geniş uygulama alanı bulan önemli bir antikanser ajan grubunu oluşturur. Topoizomeraz I veya II'yi inhibe ederek etki gösterir; bu durum DNA zinciri kırılmalarına ve ardından kanser hücresi apoptozuna yol açar. Söz konusu ajanlar, solid tümörlerin ve hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın bir kullanım alanına sahiptir. En son bilimsel kaynaklardan hazırlanarak yazılmış olan bu kitap bölümünde topoizomeraz I inhibitörü antikanser ilaçlar ele alınmıştır.

Uçucu yağların kimyasal olarak kompleks yapıları ve çok sayıda biyolojik hedefi aynı anda modüle edebilme potansiyelleri, bu doğal ürünleri yalnızca geleneksel kullanım açısından değil, modern farmakoloji ve ilaç geliştirme açısından da dikkat çekici hâle getirmiştir. Uçucu yağların terapötik araştırmalardaki kapsamı oldukça geniştir. Antimikrobiyal etkilerden inflamasyon ve oksidatif stresin düzenlenmesine, kanser hücrelerinin proliferasyonu ve ölümü üzerindeki etkilerden nörolojik ve psikofarmakolojik uygulamalara kadar farklı alanlarda çok sayıda deneysel çalışma yürütülmüştür. Bu kitap bölümünde ise uçucu yağların terapötik potansiyeli ve klinik translasyonu bilimsel kaynaklardan alıntılarla detaylı şekilde irdelenmiştir.

Kalp yetersizliği, kardiyak yapının veya fonksiyonun bozulması neticesinde intrakardiyak basıncın artması veya dinlenmede ya da eforda kardiyak debinin yetersiz kalmasıyla karakterize ilerleyici klinik bir sendromdur. Bu karmaşık patolojik tabloyu hedefleyen farmakoterapiler arasında glukagon benzeri

peptit-1 reseptör agonistleri kardiyometabolik alanda yeni bir dönüm noktasıdır. Yine ayrı bir kitap bölümü olarak hazırlanan bu bölümde ise; glukagon benzeri peptit-1 reseptör biyolojisi ve kardiyovasküler sinyal iletimi, nörohormonal denge, yangısal sinyal iletimi, oksidatif stres, kardiyak fibrozis, kardiyak kalsiyum döngüsü, natriüretik peptit sistemi, entegre terapötik yaklaşımlar ve klinik çıkarımlar bilimsel kaynaklardan yararlanılarak özgün bir biçimde ele alınmıştır.

Yaşlı bir hastada tedaviden beklenen yarar, hastalık belirtilerinin giderilmesiyle sınırlı değildir; günlük yaşamını sürdürebilmesi ve bağımsızlığını koruması da önem taşır. Birden fazla kronik hastalığın varlığı çoğu zaman çok sayıda ilacın birlikte kullanılmasını gerektirir. Bu ilaçlar tek tek uygun endikasyonlarla verilmiş olsa da toplam etkileri hasta için ek bir yük oluşturabilir. Antikolinerjik yük, bu açıdan özellikle dikkat edilmesi gereken bir sorundur. Yalnızca antimuskarinik ilaçlar değil, bazı antidepresanlar ve antihistaminikler de bu yüke katkıda bulunur. Dolayısıyla ilaç değerlendirmesinde reçetenin tamamı gözden geçirilmelidir. İlaç azaltma çalışmalarında ise öncelikle tedavi değişikliğinin gerçekten uygulanıp uygulanmadığına, maruziyetin ne kadar azaldığına ve hastaların ne süreyle izlendiğine bakılmalıdır. Bu kitap bölümünde ise antikolinerjik ilaçların bilişsel etkileri, yükün değerlendirilmesinde kullanılan araçlar ve ilaç azaltma çalışmalarının sonuçları bilimsel kaynaklardan alıntılarla detaylı şekilde incelenmiştir.

Bitkiler, insanlık tarihi boyunca hastalıkları önlemek ve tedavi etmek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Günümüzde tıbbi bitkilere olan yönelimin artmasında geleneksel ilaçlara erişim imkanlarının kısıtlılığı, sentetik ilaçlara karşı duyulan güvenin azalması ve doğal ürünlerin her koşulda güvenli olduğu yönündeki yanlış kanı etkili olmaktadır. Bu kitap bölümünde ise günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan bitkisel ürünlerin potansiyel riskleri

ve konvansiyonel ilaçlarla olan etkileşimleri konuyla ilgili önemli bilimsel kaynaklar ışığında kapsamlı şekilde derlenmiştir.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

TOPOİZOMERAZ I İNHİBİTÖRÜ ANTİKANSER İLAÇLAR .. 1
SADIK KÜÇÜKGÜNAY

UÇUCU YAĞLARIN TERAPÖTİK POTANSİYELİ VE KLİNİK TRANSLASYONU: ETKİLİLİKTEN GÜVENLİLİĞE 24
İDRİS AYHAN

YAŞLILARDA ANTİKOLİNERJİK YÜKÜN AZALTILMASI: BİLİŞSEL SONUÇLAR 54
VEYSEL BASKIN

KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİNDE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN HÜCRESEL SİNYAL YOLAKLARINA ETKİLERİ VE TERAPÖTİK POTANSİYELLERİ 76
METİN DENİZ KARAKOÇ

İlaç Bitki Etkileşimleri 92
LEYLA GÜVEN, ASLI POLAT

BÖLÜM 1

TOPOİZOMERAZ I İNHİBİTÖRÜ ANTİKANSER İLAÇLAR

SADIK KÜÇÜKGÜNAY[1]

Giriş

Topoizomerazlar; replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon ve kromozomal ayrılma süreçlerinde DNA topolojisini kontrol eden hayati enzimlerdir ve bu nedenle antikanser tedavide geçerli hedefler olarak kabul edilirler. Topoizomeraz hedefli ajanlar, etki mekanizmaları bakımından "zehir" (poison) tipi ve katalitik tip inhibitörler olmak üzere ikiye ayrılır. Zehir tipi inhibitörler kovalent enzim-DNA kesim komplekslerini stabilize ederken, katalitik inhibitörler kesim komplekslerini stabilize etmeksizin enzimatik döngüyü engeller. Her iki sınıf da topoizomeraz I (Topo I) veya topoizomeraz II (Topo II) izoformlarını seçici olarak hedefleyebilir. Kamptotesin türevleri, etopozid, antrasiklinler ve diğer ilişkili bileşiklere dayanan yerleşik ve klinik açıdan yararlı ajanlar; doz sınırlayıcı toksisite, genotoksisite riski, kardiyotoksisite (kısmen Topo IIβ etkileşiminden kaynaklanan) ve ilaç direnci gibi sorunlara rağmen, solid tümörler ve hematolojik

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakaoloji A.B.D., Orcid: 0009-0005-7520-6788

malignitelerin kemoterapi rejimlerinde merkezi bir rol oynamaya devam etmektedir (Arora & ark., 2026: 1).

Topoizomeraz inhibitörleri önemli bir antikanser aktivite sergiler ve son 20 yıldır kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dehshahri & ark., 2020: 104551; Mazire & ark., 2026: 130932). Kanser tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından halihazırda birçok molekül onaylanmıştır. Çeşitli kanser türlerinde hem kamptotesin hem de kamptotesin dışı yapıdaki, Topoizomeraz I'i hedef alan farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Topotekan/Hycamtin, irinotekan/Camptosar, Orathecin, IDEC-132, DX-8591f, lurtotekan, gimatekan, protekan, karenitekan, silatekan ve diflomotekan gibi birçok kamptotesin türevi, kanserin farklı türleri için klinik kullanımdadır (Pommier, 2006: 789; Thomas & Pommier, 2019: 6581; Mazire & ark., 2026: 130932).

Topoizomerazlar

Topoizomeraz, DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımında önemli roller üstlenen kritik bir enzim sınıfıdır (Shen & ark., 2025: 109040). DNA topoizomerazları, yaşamın tüm alanlarında (domainlerinde) hayati öneme sahip, her yerde bulunan enzimlerdir (Pommier & ark., 2022: 407; Reddy & ark., 2026: 57). Topoenzimler, DNA iplikçiklerini kesip yeniden birleştirerek süper helikal yapıyı düzenleyen ve böylece DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımı sırasında genomik kararlılığı sağlayan temel bir enzim grubudur (Champoux, 2001: 369; Shen & ark., 2025: 109040). Tüm topoizomerazların ortak bir özelliği, kovalent bir DNA-topoizomeraz ara ürünü oluşturmalarıdır. Bu süreçte, topoizomerazın aktif bölgesindeki bir tirozin kalıntısı DNA omurgasına nükleofilik saldırı gerçekleştirir ve bir fosfat grubuyla fosfotirozil bağı oluşturur (Reddy & ark., 2026: 57). Epidemiyolojik araştırmalar, tümör hücrelerinin çoğalması ve genomik stabilitesi

için topoizomerazın vazgeçilmez olduğunu ortaya koymuştur (Shen & ark., 2025: 109040).

Normal fizyolojik koşullar altında, topoizomeraz kaynaklı DNA zincir kırılmaları, düzenli bir hücre döngüsünün sürdürülmesi amacıyla hızla onarılabilen, geri dönüşümlü düzenleyici olaylardır. Buna karşılık tümör hücreleri, yüksek proliferatif aktiviteleri nedeniyle sıklıkla Topo I ve Topo II α izoformlarının önemli ölçüde artmış düzeylerini sergiler; bu durum DNA kırılmalarının birikmesine ve sonuçta genomik instabiliteye yol açar. Ayrıca, Topo I ve II'nin anormal aktivasyonu, hücrenin DNA hasarını tanıma ve onarma yeteneğini bozabilir; p53 ve ATM/ATR gibi kritik sinyal yollarının homeostatik kontrolünü olumsuz etkileyerek hücrelerin malign transformasyonunu kolaylaştırabilir (Teng & ark., 2024: 5151; Shen & ark., 2025: 109040). Topo I, DNA replikasyonu ve onarımında hayati bir rol oynar ve meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde artmış ekspresyonu gözlemlenmiştir (Shen & ark., 2025: 109040).

Topoizomerazlar etki mekanizmalarına göre iki ana sınıfa ayrılır (Buzun & ark., 2020: 1781; Mazire & ark., 2026: 130932; Reddy & ark., 2026: 57; Shen & ark., 2025: 109040); Tip 1 ve Tip 2. ATP'den bağımsız Tip I DNA topoizomerazları DNA'nın yalnızca bir ipliğini keserek dairesel DNA'nın bağlanma sayısında (linking number) tek aşamalı değişikliklere olanak tanırken, ATP'ye bağımlı Tip II topoizomerazları DNA'nın her iki ipliğini de keser (Champoux, 2001: 369; Mazire & ark., 2026: 130932; Reddy & ark., 2026: 57; Shen & ark., 2025: 109040).

Topoizomeraz İnhibitörleri

Topoizomerazlar; DNA replikasyonu, transkripsiyon, rekombinasyon ve onarım gibi çeşitli hücresel işlevlerin ilerlemesinde önemli bir rol oynayan DNA topolojisinin düzenlenmesi sürecinde hayati öneme sahip enzimlerdir (Arora &

ark., 2026: 1; Pommier & ark., 2010: 421). Topoizomerazlar, replikasyon ve transkripsiyon sırasında oluşan burulma stresini (torsiyonel stres) gidermek amacıyla DNA zincirini (birini veya her iki zincirini) geçici olarak keserler (Wang, 2002). Genomik kararlılığı korudukları için bu enzimler, antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında önemli terapötik hedefler oluştururlar (Zhang & ark., 2022: 4568). Topoizomerazları hedef alan inhibitör ilaçlar enzim aktivitesini bozarak DNA hasarına ve hücre ölümü yollarının aktivasyonuna yol açarlar (Arora & ark., 2026: 1; Bailly, 2012: 3611).

Topoizomeraz enzimleri, DNA zincirlerini kesme mekanizmalarına göre (Tip I ve Tip II) sınıflandırılırken; topoizomeraz inhibitörleri "zehir tipi" (poison-type) ve "katalitik" olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Bu tür inhibitörler; bağlanma biçimlerine ve enzim-DNA kompleksi ile olan moleküler etkileşimlerine bağlı olarak topoizomeraz I, topoizomeraz II veya her iki izoform için yüksek özgüllük gösterebilirler (Yakkala & ark., 2023: 1456; Okoro & Fatoki, 2023: 2532). Her iki inhibitör sınıfı da çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Etkili olmalarına rağmen, bu ilaçlar direnç gelişimi ve kardiyotoksisite ile miyelosüpresyon gibi ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (Shen & ark., 2025: 109040; Arora & ark., 2026: 1). Bu sınırlamalar, kanser tedavisindeki terapötik aralıklarını ve uzun vadeli etkinliklerini önemli ölçüde azaltmaktadır (Pommier, 2006: 789; Thomas & Pommier, 2019: 6581; Mazire & ark., 2026: 130932).

Topoizomeraz inhibitörleri, hızla çoğalan kanserli hücrelerin hücre bölünmesi ve DNA replikasyonu süreçlerine müdahale edebilmeleri nedeniyle kanser kemoterapisinde geniş uygulama alanı bulan önemli bir antikanser ajan grubunu oluşturur. Bu ajanlar, Topoizomeraz I veya II'yi inhibe ederek etki gösterir; bu durum DNA zinciri kırılmalarına ve ardından kanser hücresi apoptozuna yol açar. Söz konusu ajanlar, solid tümörlerin ve hematolojik malignitelerin

tedavisinde yaygın bir kullanım alanına sahiptir (Fathi-Karkan & ark., 2024: 112028; Arora & ark., 2026: 1).

Bir dizi topoizomeraz inhibitörü, uzun vadeli klinik önem kazanmış olup onkoloji ve ilaç keşfi alanlarında halen referans bileşikler olarak kullanılmaktadır. Topotekan ve irinotekan dahil olmak üzere kamptotesin analogları; yumurtalık, kolorektal ve küçük hücreli akciğer kanserinde halen birincil kullanımda olan, topoizomeraz I'i hedefleyen en iyi ajanlar arasındadır. Bu ajanlar, enzim-DNA kırılma kompleksini stabilize ederek replikasyona bağlı DNA hasarına yol açan klasik topoizomeraz I zehirleridir. Klinik açıdan başarılı oldukları kanıtlanmış olsa da; gastrointestinal toksisite, miyelosüpresyon ve ilaç dışa atımı (eflüks) ile DNA onarım yolları aracılığıyla gelişen direnç nedeniyle kullanımları sınırlı yan etki profilleriyle kısıtlanmaktadır (Arora & ark., 2026: 1).

Topoizomeraz inhibitörleri (TI'ler), DNA'nın gevşemesi ve aşırı kıvrılması (süper sarmal yapısının düzenlenmesi) süreçleri için hayati önem taşıyan topoizomeraz enzimlerinin işlevini engelleyen bir organik bileşik sınıfıdır. İki ana sınıf mevcuttur. Tip I inhibitörler Tip I topoizomerazı hedeflerken, Tip II inhibitörler -ki bu daha büyük bir gruptur- Tip II topoizomerazı hedefler. TI örnekleri arasında Topotekan, İrinotekan, Etopozid, Epirubisin, Deksrazoksan ve Kamptotesin yer alır (Drwal & ark., 2011: e25150; Ali & ark., 2026: e70386)

Tip I Topozomeraz İnhibitörleri

Tip I enzimler, DNA'da geçici bir tek zincir kırığına yol açar ve ATP kullanımına gerek kalmaksızın DNA yapısında değişiklikler meydana getirir. Bu enzimler, aktif bölgedeki bir tirozin kalıntısı ile DNA omurgası arasında kovalent bir fosfotirozil kompleksi oluşturarak etki ederler (Arora & ark., 2026: 1).

DNA topoizomeraz I (TOP1) inhibitörleri, TOP1 DNA kovalent kompleksine bağlanarak ve kesilmiş DNA zincirinin

yeniden birleşmesini engelleyerek sitotoksik etkilerini gösterirler. Kamptotesinden (CPT) türetilen Topoizomeraz I (TOP1) inhibitörleri, birçok katı tümörün tedavisinde temel bir rol oynamaya devam etmektedir, ancak klinik kullanımları büyük ölçüde intravenöz uygulama ile sınırlıdır. Oral uygulama, hasta rahatlığı, tedavi esnekliği ve uzun süreli maruz kalma yoluyla farmakodinamik optimizasyon açısından potansiyel avantajlar sunan cazip bir alternatiftir (Taheri & ark., 2026: 115166).

Topoizomeraz inhibitörlerine karşı gelişen direnç, uzun vadeli terapötik etkinin önünde önemli bir engeldir. P-glikoprotein aracılı ilaç dışa atımı (effluks) iyi bilinen bir direnç biçimi olsa da moleküler düzeydeki diğer süreçler de tedavilerin başarısızlığında önemli bir rol oynar. Bunlar; ilaç bağlanmasını azaltan topoizomeraz enzimi mutasyonları, Topoizomeraz I veya II izoform değişiklikleri ve ATM/ATR sinyali ile homolog rekombinasyon dahil olmak üzere DNA hasar onarım yollarının aktivasyonudur (Dinić & ark., 2018: 4334; Arora & ark., 2026: 1).

Yeni nesil inhibitörler, bu direnç mekanizmalarına karşı çeşitli yaklaşımlar geliştirmeyi amaçlamaktadır. Kesilme (klivaj) komplekslerini stabilize etmeksizin enzimatik reaksiyonları baskılayan enzim inhibitörleri, dirençle ilişkili mutasyonlar üzerindeki seçici baskıyı azaltır. İkili (dual) topoizomeraz I/II inhibitörleri ve dışa atım (effluks) taşıyıcılarını aşabilen ajanlar da çoklu ilaç direncini yenme konusunda potansiyel sergilemiştir (Pérez-Ortega et al. 2025: 1414; Arora & ark., 2026: 1).

Kamptotesin (CPT), kökeni Çin ağacı “Camptotheca acuminata”ya dayanan bitkisel bir alkaloiddir. Keşfinden kısa bir süre sonra CPT'nin, bir Topo I zehri gibi etki ederek Topo I'i inhibe ettiği saptanmıştır. Günümüzde, iki suda çözünür kamptotesin türevi olan topotekan ve irinotekan, intravenöz uygulama için FDA tarafından onaylanmıştır (Pommier, 2009: 2894; Reddy & ark., 2026: 57; Taheri & ark., 2026: 115166).

Bu ajanlar, çok çeşitli katı tümörleri tedavi etmek için kullanılan birinci basamak veya kurtarma kemoterapi rejimlerinin ayrılmaz bileşenleridir (Taheri & ark., 2026: 115166).

İrinotekan

İrinotekan, birçok solid tümörde antikanser aktivite gösteren bir kamptotesin türevidir. Günümüzde kolorektal, pankreas ve akciğer kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İrinotekan, DNA replikasyonunda rol oynayan bir enzim olan topoizomeraz-I'i inhibe eden SN-38'in ön ilacıdır. SN-38, irinotekandan 100 ila 1000 kat daha fazla sitotoksiktir ve buna maruziyet düzeyi büyük değişkenlik gösterir. SN-38, ileri bir enzimatik dönüşümle SN-38 glukuronide (SN-38G) dönüştürülerek inaktive edilir (de Man & ark., 2018: 1229). İrinotekan, Japonya'da ilk kez kanser tedavisi için onaylanmıştır. İlk olarak Ocak 1994'te Japonya'da, ardından Mayıs 1995'te Fransa'da ve Haziran 1996'da ABD'de piyasaya sürülen ve sonrasında pek çok ülkede kullanıma giren bir (Campto®, Camptosar®) ilaçtır. İrinotekan ön ilacı (prodrug), yirmi yılı aşkın bir süredir dünya genelinde solid tümörlerin tedavisine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Günümüzde, topoizomeraz 1'i hedef alan bu kamptotesin türevi; kolon, mide ve pankreas kanserleri gibi metastatik veya ileri evre solid tümörlerin tedavisinde kombinasyon rejimleri kapsamında yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (Bailly, 2019: 104398). İrinotekan, metastatik kolorektal kanser ve çeşitli malign katı tümörler için ilk tercih edilen tedavi olarak kabul edilir (Wang & ark., 2026: 1192).

İrinotekan, tedavisi, dozu sınırlayan çeşitli toksisiteler ve bireyler arası geniş farmakokinetik değişkenlik ile karakterizedir. İrinotekan; kendisinden 100 ila 1000 kat daha aktif olan aktif metaboliti SN-38'e karboksilesterazlar aracılığıyla hidrolizlenmesi de dahil olmak üzere oldukça karmaşık bir metabolizmaya sahiptir.

İnaktif metabolitlerin oluşumunda sitokrom P450 (CYP) 3A4 ve üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A dahil olmak üzere çeşitli faz I ve faz II enzimleri rol oynamakta; bu durum ilacın metabolizmasını çevresel ve genetik etkilere açık hale getirmektedir. Retrospektif ve prospektif çalışmalar ile meta-analizlerde gösterildiği üzere, bu enzim ve taşıyıcıların DNA'sındaki genetik varyantlar, ilaca bağlı toksisite ve tedavi etkinliğinin bir kısmını öngörebilir. Hasta özellikleri, yaşam tarzı ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar da irinotekan farmakokinetiğini etkilemektedir (de Man & ark., 2018: 1229).

İrinotekan karaciğerde, deesterifikasyon yoluyla enzimatik olarak aktif metaboliti olan SN-38'e dönüştürülür. Bu ilacın sağladığı antikanser etki, nükleer topoizomeraz I'in başarılı bir şekilde inhibe edilmesine dayanır (Ribeiro & ark., 2016: 881). İrinotekan veya SN-38, topoizomeraz I'e bağlanarak bölünebilir bir kompleks oluşturur. S fazı sırasında, bu bölünebilir kompleks ile ilerleyen replikasyon çatalı arasındaki çarpışma, DNA replikasyonunun durmasına yol açar; bu durum, DNA parçalanmasını ve hücre apoptozunu tetikleyen endonükleazları aktive eder. Bu süreç, çok çeşitli tümörlere karşı sitotoksisite oluşturur (Ma & McLeod, 2003: 41; Ribeiro & ark., 2016: 881).

İrinotekan, çok çeşitli malignitelerde etkilidir. Metastatik kolorektal kanserde (mCRC), irinotekan en önemli rolünü monoterapi veya kombinasyon tedavisi kapsamında oynamaktadır (de Man & ark., 2018: 1229). İlerlemiş özofagus veya özofagogastrik bileşke tümörlerinde irinotekan; gerek monoterapi olarak gerekse sisplatin, mitomisin, kapesitabin ve oksaliplatin, 5-fluorourasil ve lökovorin ile dosetaksel kombinasyonları şeklinde etkili bulunmuştur (Pozzo & ark., 2004: 1773; Brell & ark., 2009: 851; Lustberg & ark., 2010: 713; Moehler & ark., 2010: 71; de Man & ark., 2018: 1229); ancak bu rejimler arasından yalnızca irinotekan ve 5-fluorourasil kombinasyonu bir faz III çalışmasında

değerlendirilmiş ve bu çalışmada söz konusu kombinasyonun sisplatin/5-fluorourasil rejimine kıyasla daha düşük etkinlik gösterdiği saptanmıştır (Dank & ark., 2008: 1450; de Man & ark., 2018: 1229). İrinotekan, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) tedavisinde de kullanılmaktadır. İleri evre NSCLC'de, irinotekanın taksanlar, platin, ifosfamid veya gemsitabin ile kombinasyonu, çeşitli çalışmalarda birinci basamak tedavi olarak etkinlik göstermiştir (Yang & ark., 2015: 949; de Man et al. 2018). Son olarak, pankreas kanserinde 5-fluorourasil, lökovorin, irinotekan ve oksaliplatin kombinasyonu (FOLFIRINOX), hem birinci basamak adjuvan hem de palyatif tedavide kullanılmakta olup, bu tedavinin gemsitabin monoterapisinden üstün olduğu gösterilmiştir (medyan OS 11,1 ay, RR %31,6) (Conroy & ark., 2011: 1817; de Man & ark., 2018: 1229).

Kemoterapi, tümörler için mevcut ana tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, spesifik olmayan sitotoksisite, normal hücrelere de kaçınılmaz hasar vermektedir (Kawasaki & ark., 2023: 357; Wang & ark., 2026: 1192). Gastrointestinal toksisite, kemoterapötik ajanların gastrointestinal epitel hücrelerini hedef almasının bir sonucudur (Wang & ark., 2026: 1192).

İrinotekan; başta ishal, nötropeni ve asteni olmak üzere, dozu sınırlayan advers etkileriyle bilinir. İrinotekan kaynaklı iki tür ishal ayırt edilebilir: erken ve geç başlangıçlı ishal. Erken başlangıçlı ishal, ilaç infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında başlar ve bağırsak hareketliliğini uyarıp mukozanın emilim kapasitesini azaltan artmış kolinerjik aktiviteden kaynaklanır (de Man & ark., 2018: 1229). Geç başlangıçlı ishal, irinotekan infüzyonundan yaklaşık 8–10 gün sonra ortaya çıkar ve daha şiddetli bir seyirle karakterizedir; bu durumun muhtemelen, safra yoluyla salgılanan veya bağırsakta dekonjuge olan SN-38'in yol açtığı artmış oksidatif strese bağlı bağırsak mukozası hasarından kaynaklandığı

düşünülmektedir (Rtibi & ark., 2017: 275; de Man & ark., 2018: 1229).

Bununla birlikte, topoizomeraz I'in inhibisyonu normal hücrelerin proliferasyonunu da etkileyebilir ve böylece miyelosüpresyon ile gastrointestinal mukoza hasarı gibi ciddi toksisitelere yol açabilir. Bu zararlı sonuçlar, topoizomeraz I inhibitörlerinin klinik kullanımını sınırlandırmaktadır (Saltz & ark., 2001: 81; Ribeiro et al. 2016: 881). İrinotekan temelli kemoterapi rejimleri ile ishal/mukozit arasındaki ilişki klinik çalışmalarda tanımlanmış, klinik uygulamada doğrulanmış ve hayvan modellerinde de gösterilmiştir (Ribeiro et al. 2016: 881).

Karaciğerdeki glukuronidasyon süreciyle oluşan inaktif metabolit SN38-glukuronid (SN38-G) bağırsağa salınır; burada ya vücuttan atılır ya da bakteriyel β-glukuronidaz (βG) enzimi tarafından hidrolize edilerek yerel düzeyde yeniden SN38'e dönüştürülür. Bağırsak toksisitesine yol açan unsur, aktif metabolitin bu şekilde yerel olarak (in situ) oluşmasıdır. Nitekim SN38, atılım sırasında bağırsak kanalı tarafından geri emilerek ishale ve nötropeniye neden olur. SN38-G'nin yerel olarak SN38'e dönüşümü, irinotekan kaynaklı ishalden sorumlu temel mekanizmalardan biridir. Bu nedenle, küçük moleküllü ilaçlar, bitki özleri veya probiyotikler kullanılarak bağırsakta aşırı SN38 oluşumunu sınırlamaya yönelik çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir (Bailly, 2019: 104398).

Topotekan

Topoizomeraz inhibitörleri, onaylanmış çeşitli ajanlar ve geliştirme aşamasındaki çeşitli preklinik ajanlarla kanser tedavisinde hala önemli bir yere sahiptir. Topotekan, metastatik yumurtalık kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve tekrarlayan servikal kanserde cisplatin ile kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Arora & ark., 2026: 1).

Topotekan, bitkisel alkaloidler adı verilen kimyasal bir aileye mensup bir antitümör ajandır (Mathijssen & ark., 2002: 103). Kanser hücreleri anormal hücre bölünmesiyle karakterizedir; normal hücrelerin aksine, bu hücreler hücre bölünmesi üzerindeki kontrolü kaybeder ve dengesiz bir yapı sergiler. Genel olarak kanser hücreleri, hücre bölünmesi için gerekli olan ribonükleik asit (RNA) veya deoksiribonükleik asit (DNA) yapılarına zarar verilerek ve böylece bölünemez hale getirilerek öldürülür (Jeong & ark., 2020: 231). Topotekan, topoizomeraz enzimini inhibe etmek suretiyle DNA sentezini engelleyerek hücre bölünmesini durduran, hücre döngüsüne özgü bir antikanser ajandır (Bruzzese & ark., 2009: 3075). Bu ilaç başlıca yumurtalık kanseri, rahim ağzı kanseri ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Ayrıca diğer tümör türleri için de kullanılabilir (Jeong & ark., 2020: 231).

Topotekan, ortam pH'ına bağlı olarak yapısındaki lakton halkası bölgelerinde geri dönüşümlü hidrolize uğrayabilme özelliğine sahiptir. pH düştükçe, halkası kapalı olan lakton formu baskın hale gelir. Buna karşılık, pH yükseldikçe topotekanın halkası açık olan karboksilatlı formu baskınlaşır. İlginç bir şekilde, lakton formu ile karboksilatlı form farmakolojik aktiviteleri bakımından farklılık gösterir ve lakton formunun antikanser aktivitesi, karboksilatlı formunkinden daha yüksektir (Jeong & ark., 2020: 231).

Tip I Topoizomeraz İnhibitörü Diğer Antikanser İlaçlar

Başlıca ileri evre yumurtalık kanserlerinin tedavisinde kullanılan topotekan (Hycamtin®) ve (Kore'de yumurtalık ve küçük hücreli akciğer kanserleri için onaylanmış olan) belotekan (Camtobell®, ChongKunDang Pharma) adlı ilişkili ilaçlar, kamptotesin bazlı onaylanmış ilaçlar tablosunu tamamlamaktadır (Woo & ark., 2019: 1455; Bailly, 2019: 104398).

Son 20 yıl içinde diflomotecan, elomotecan, exatecan, gimatecan, lurtotecan, namitecan, rubitecan, silatecan ve diğerleri gibi pek çok CPT türevi geliştirilmiştir (Bailly, 2019: 104398); ancak bunların hiçbiri klinik ortamda, belirli bir tümör türü için IRT'ye veya standart kemoterapiye (ya da en iyi destekleyici bakıma) kıyasla üstün bir etkinlik göstermeyi başaramamıştır. Yine de yeni CPT türevleri tasarlanmaya ve test edilmeye devam edilmektedir (Bailly, 2019: 104398; You & ark., 2017: 29808; Du & ark., 2018: 546; Wu & ark., 2019: 75). Potansiyel hipoksi ile aktive olan ön ilaçlar tasarlamak amacıyla CPT çekirdeğinin C-10 konumuna bir 4-nitrobenzil birimi eklenmesi, molekülü stabilize etmek için C7 konumuna lipofilik bir grup getirilmesi veya ilacı iletmek ve CD44 eksprese eden küçük hücreli akciğer tümörü hücrelerini seçici olarak azaltmak amacıyla IRT'nin hiyalüronik aside bağlanması gibi farklı stratejiler üzerinde çalışılmaktadır. İlgi çekici türevlerden biri, tamamen Topo1'e bağımlı olmayan yeni bir etki mekanizmasına sahip gibi görünen FL118 bileşiğidir. Ayrıca, pankreas kanserini hedeflemek için somatostatin-CPT konjugatları veya karaciğer kanserini hedeflemek için deoksikolik asit-CPT konjugatları ve diğerleri gibi yeni CPT tabanlı küçük molekül konjugatları da önerilmektedir (Bailly, 2019: 104398).

Yeni ilaç geliştirme çalışmaları arasında, sırasıyla trofoblast hücre yüzey antijeni 2 (TROP-2) ve karsinoembriyonik antijenle ilişkili hücre adezyon molekülü 5'i (CEACAM5) hedefleyen Immunomedics ADC'leri sacituzumab govitecan (IMMU-132) ve labetuzumab govitecan (IMMU-130) gibi antikor-SN38 konjugatları da yer almaktadır (Dotan & ark., 2017: 3338; Bailly, 2019: 104398). Sacituzumab govitecan, üçlü negatif meme kanseri olan hastaların tedavisinde umut verici görünmektedir. HER2 eksprese eden kanserleri hedefleyen trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) gibi başka CPT tabanlı ADC'ler de geliştirilmiştir (Bailly, 2019: 104398).

Kamptotesinin yarı sentetik bir türevi olan İrinotekan (CPT-11), bir topoizomeraz I (Topo I) inhibitörü olarak sergilediği özgün etki mekanizması nedeniyle Glioblastoma (GBM) için potansiyel bir alternatif kemoterapötik olarak dikkat çekmiştir (Kamle & ark., 2024: 263; Sharma & ark., 2024: 680; Hsu & ark., 2026: 105144). İrinotekan, metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak bir ilaçtır. İrinotekan kaynaklı gecikmeli ishalin, insan vücudundaki metabolik süreçlerle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle, çok sayıda metabolik enzim ve taşıyıcının sinerjik etkileşimi, bağırsaklardaki SN38'in taşınmasına ve yeniden oluşumuna aracılık eder. İrinotekandan türetilen bu etkili metabolit, yalnızca güçlü sitotoksik etkiler göstermekle kalmaz, aynı zamanda enterohepatik dolaşım sırasında bağırsak duvarıyla temas süresini de uzatır. Bu faktörler; bağırsak florası bozukluğu, bağırsak bağışıklık sisteminin düzensizleşmesi ve bağırsak bariyeri hasarı dahil olmak üzere bağırsak mikroçevresini etkileyerek nihayetinde gecikmeli ishalin ortaya çıkmasına neden olur. Günümüzde, klinik kullanımda irinotekan dozunun ayarlanması ve ilaç kombinasyonları yaygın yöntemlerdir. Ancak bu tedavi rejimleri sınırlı terapötik etkinlik göstermiş ve kemoterapi başarısızlığı riskiyle karşı karşıya kalmıştır. Çok sayıda çalışma, bitkisel ilaçların ve bunlardan elde edilen fitokimyasalların da umut verici tamamlayıcı tedaviler olabileceğini göstermiştir. Bitkilerin çoklu hedefi düzenleme özellikleri, birden fazla patojenik bağlantıya sahip karmaşık hastalıkların tedavi stratejileri için son derece uygundur (Wang & ark., 2026: 1192).

İrinotekan, metabolizmasında rol oynayan ve kişiye özel tedavilerin oluşturulmasını zorlaştıran birçok faktör nedeniyle, bireyler arası geniş bir farmakokinetik değişkenlik sergilemesiyle karakterizedir (de Man & ark., 2018: 1229). Bununla birlikte, tedavi kombinasyonlarını hasta popülasyonuna daha iyi uyarlamak adına ilerlemeler kaydedilmiştir. İlginç bir şekilde, irinotekanın oral yolla kullanımı da gündeme gelmektedir (Bailly, 2019: 104398).

Mekanistik araştırmalar, irinotekanın terapötik mantığını DNA hasarının ötesine taşımış; kontrol noktası inhibitörleri veya senolitik ajanlarla kombine edildiğinde p21 aracılı senesens (hücresel yaşlanma) ve metabolik-epigenetik modülasyon süreçlerindeki rollerini ortaya çıkarmıştır. İlaç iletimindeki paralel yenilikler -lipozomal ve nanopartikül formülasyonlardan implante edilebilir PLGA cihazlarına, peptit-ilaç konjugatlarına ve MRG rehberliğinde konveksiyon artırımlı iletim sistemlerine kadar uzanan- sistemik yükü en aza indirirken sürdürülebilir bir intraparenkimal SN-38 maruziyeti sağlamıştır. Toplu olarak bakıldığında bu gelişmeler, ampirik sitotoksik tedaviden modüler ve hassas tasarımlı bir platforma doğru translasyonel bir değişimi işaret etmektedir (Hsu & ark., 2026: 105144).

Sonuç

Genel olarak, yeni nesil topoizomeraz inhibitörlerinin etkin bir şekilde geliştirilmesinin; daha yüksek enzimatik aktivite, farmakokinetik özelliklerin optimize edilmesi, ilacın DNA ile hedef dışı etkileşimlerinin azaltılması ve P-glikoprotein aracılı ilaç dışa atımı ile artmış DNA onarım yolları dahil olmak üzere direnç mekanizmalarının üstesinden gelmeye yönelik yaklaşımlarla desteklenmesi gerektiği yönünde araştırmaların yapılması gerekmektedir.

İlaçların terapötik etkinliği ile gastrointestinal toksisitesi arasındaki denge, klinisyenler ve araştırmacılar için her zaman önemli bir zorluk teşkil etmiştir. Özellikle irinotekana bağlı ishalin tedavisi, terapötik ajanların hem etkinliğinin hem de güvenliliğinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. İrinotekan klinik uygulamada temel bir kemoterapi ajanı olmaya devam etmektedir ve ishalin önlenmesi ve yönetimi için kapsamlı stratejilerin oluşturulması, güvenli ve yaygın kullanımını sağlamak için gereklidir. Gelecekteki araştırmalar; hasta özellikleri,

farmakogenetik ve eş zamanlı ilaç kullanımına dayalı kişiselleştirilmiş ilaç tedavisinin sağladığı katma değeri prospektif olarak incelemelidir.

Bu ilaçlar hedefe yönelik etkileri nedeniyle gelecek vadetmektedir. Ancak diğer kemoterapötik ilaçlarda olduğu gibi bu ilaçlarda da direnç gelişimi, tedaviyi sınırlandıran sağlıklı dokular üzerindeki toksik etkileri, istenmeyen ilaç etkileşimleri gibi olumsuzluklar araştırmacılar ve hekimler için ciddi bir handikap oluşturmaktadır. İlaçlara karşı direnç gelişimi ve istenmeyen toksik etkilere karşı koruyucu ilaçlarla birlikte kullanılması, fitokimyasalların tamamlayıcı etkileri, ilaç kombinasyonlarının ve ilaç dağıtım sistemleri gibi uygulamalarla araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynakça

Ali, H. S., Barzani, H. A., Omer, R. A., Barzani, K. I. S., Sulaiman, S. H., Salih, M. I., & Qader, A. F. (2026). Advances in Analytical Strategies for Precise Quantification of Topoisomerase Inhibitors: Current Trends and Future Directions. Biomedical *Chromatography, 40*(4), e70386. https://doi.org/10.1002/bmc.70386

Arora, P., Sharma, A., Sharma, S., Arulsamy, S., Mani, N., & Kumar, S. (2026). Topoisomerase I/II inhibitors: from established drugs to next-generation therapeutics. *Inflammopharmacology*, 1-49. https://doi.org/10.1007/s10787-026-02186-6

Bailly, C. (2019). Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacological Research, 148*, 104398. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104398

Bailly, C. (2012). Contemporary challenges in the design of topoisomerase II inhibitors for cancer chemotherapy. *Chemical Reviews, 112*(7), 3611-3640. https://doi.org/10.1021/cr200325f

Brell, J. M., Krishnamurthi, S. S., Javle, M., Saltzman, J., Wollner, I., Pelley, R., ... & Remick, S. C. (2009). A multi-center phase II study of oxaliplatin, irinotecan, and capecitabine in advanced gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 63*(5), 851-857. DOI 10.1007/s00280-008-0807-6

Bruzzese, F., Rocco, M., Castelli, S., Di Gennaro, E., Desideri, A., & Budillon, A. (2009). Synergistic antitumor effect between vorinostat and topotecan in small cell lung cancer cells is mediated by generation of reactive oxygen species and DNA damage-induced apoptosis. *Molecular Cancer Therapeutics, 8*(11), 3075-3087. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0254

Buzun, K., Bielawska, A., Bielawski, K., & Gornowicz, A. (2020). DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 35*(1), 1781-1799. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1821676

Champoux, J. J. (2001). DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annual Review of Biochemistry, 70*(1), 369-413. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369

Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., Guimbaud, R., Bécouarn, Y., ... & Ducreux, M. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine, 364*(19), 1817-1825. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923

Dank, M., Zaluski, J., Barone, C., Valvere, V., Yalcin, S., Peschel, C., ... & Bugat, R. (2008). Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology, 19*(8), 1450-1457. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166

Dehshahri, A., Ashrafizadeh, M., Afshar, E. G., Pardakhty, A., Mandegary, A., Mohammadinejad, R., & Sethi, G. (2020). Topoisomerase inhibitors: Pharmacology and emerging nanoscale delivery systems. *Pharmacological Research, 151*, 104551. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104551

de Man, F. M., Goey, A. K., van Schaik, R. H., Mathijssen, R. H., & Bins, S. (2018). Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clinical Pharmacokinetics, 57*(10), 1229-1254. https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7

Dinić, J., Podolski-Renić, A., Jeremić, M., & Pešić, M. (2018). Potential of natural-based anticancer compounds for P-glycoprotein inhibition. *Current Pharmaceutical Design, 24*(36), 4334-4354. DOI: 10.2174/1381612825666190112164211

Dotan, E., Cohen, S. J., Starodub, A. N., Lieu, C. H., Messersmith, W. A., Simpson, P. S., ... & Berlin, J. D. (2017). Phase I/II trial of labetuzumab govitecan (anti-CEACAM5/SN-38 antibody-drug conjugate) in patients with refractory or relapsing metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology, 35*(29), 3338-3346. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9011

Drwal, M. N., Agama, K., Wakelin, L. P., Pommier, Y., & Griffith, R. (2011). Exploring DNA topoisomerase I ligand space in search of novel anticancer agents. *PLoS One, 6*(9), e25150. doi:10.1371/journal.pone.0025150

Du, H., Huang, Y., Hou, X., Quan, X., Jiang, J., Wei, X., ... & Sun, L. (2018). Two novel camptothecin derivatives inhibit colorectal cancer proliferation via induction of cell cycle arrest and apoptosis in vitro and in vivo. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 123*, 546-559. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.08.018

Fathi-Karkan, S., Qindeel, M., Arshad, R., Moafian, Z., Ghazy, E., Rahdar, A., & Ghotekar, S. (2024). Recent advancements in Irinotecan-loaded nanomaterials as a smart drug delivery system for cancer therapy: A state-of-art-review. *Inorganic Chemistry Communications, 161*, 112028. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112028

Hsu, C. Y., Baig, M. R., Patel, P. N., Singh, G., Abdelrahim, I. M., Kadhem, M., ... & Iqbal, M. S. (2026). Innovative approaches to irinotecan-based therapies for glioblastoma: advancements in drug delivery and combination strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology,* 105144. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2026.105144

Jeong, S. H., Jang, J. H., & Lee, Y. B. (2020). Pharmacokinetic comparison of three different administration routes for topotecan hydrochloride in rats. *Pharmaceuticals, 13*(9), 231. https://doi.org/10.3390/ph13090231

Kamle, M., Pandhi, S., Mishra, S., Barua, S., Kurian, A., Mahato, D. K., ... & Sharifi-Rad, J. (2024). Camptothecin and its derivatives: Advancements, mechanisms and clinical potential in cancer therapy. *Medical Oncology, 41*(11), 263. https://doi.org/10.1007/s12032-024-02527-x

Kawasaki, Y., Kakimoto, K., Tanaka, Y., Shimizu, H., Nishida, K., Numa, K., ... & Nishikawa, H. (2023). Relationship between chemotherapy-induced diarrhea and intestinal microbiome composition. *Digestion, 104*(5), 357-369. https://doi.org/10.1159/000528282

Lustberg, M. B., Bekaii-Saab, T., Young, D., Otterson, G., Burak, W., Abbas, A., ... & Villalona-Calero, M. A. (2010). Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology, 5*(5), 713-718. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d7776d

Ma, M. K., & McLeod, H. L. (2003). Lessons learned from the irinotecan metabolic pathway. *Current Medicinal Chemistry, 10*(1), 41-49. DOI: https://doi.org/10.2174/0929867033368619

Mathijssen, R. H., Loos, W. J., Verweij, J., & Sparreboom, A. (2002). Pharmacology of topoisomerase I inhibitors irinotecan (CPT-11) and topotecan. *Current Cancer Drug Targets, 2*(2), 103-123. DOI: https://doi.org/10.2174/1568009023333890

Mazire, P., Chaudhary, D., Thomas, K., & Roy, A. (2026). Flavonoids: Novel topoisomerase inhibitors in cancer therapy.

Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 130932. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2026.130932

Moehler, M., Kanzler, S., Geissler, M., Raedle, J., Ebert, M. P., Daum, S., ... & Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. (2010). A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology, 21*(1), 71-77. https://doi.org/10.1093/annonc/mdp269

Okoro, C. O., & Fatoki, T. H. (2023). A mini review of novel topoisomerase II inhibitors as future anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(3), 2532. https://doi.org/10.3390/ijms24032532

Pérez-Ortega, H. U., Córdova-Espíritu, R. R., Cano-Serrano, S., García-González, E., Bravo-Sánchez, M. G., Orozco-Mosqueda, M. D. C., ... & Villaseñor-Ortega, F. (2025). Camptothecin in cancer therapy: current challenges and emerging strategies with nanoemulsions. *Pharmaceutics, 17*(11), 1414. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17111414

Pommier, Y., Nussenzweig, A., Takeda, S., & Austin, C. (2022). Human topoisomerases and their roles in genome stability and organization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*(6), 407-427. https://doi.org/10.1038/s41580-022-00452-3

Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H., & Marchand, C. (2010). DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chemistry & Biology, 17*(5), 421-433. DOI: 10.1016/j.chembiol.2010.04.012

Pommier, Y. (2009). DNA topoisomerase I inhibitors: chemistry, biology and interfacial inhibition. *Chemical Reviews, 109*(7), 2894. doi:10.1021/cr900097c

Pommier, Y. (2006). Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer, 6*(10), 789-802. https://doi.org/10.1038/nrc1977

Pozzo, C., Barone, C., Szanto, J., Padi, E., Peschel, C., Bükki, J., ... & Bugat, R. (2004). Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Annals of Oncology, 15*(12), 1773-1781. https://doi.org/10.1093/annonc/mdh473

Reddy, Y., Pai, P., Das, I., Nayak, S., D'Souza, N. V., Shetty, M. G., & Sundara, B. K. (2026). Topoisomerase inhibitors in cervical cancer: mechanistic insights and therapeutic strategies. *Molecular Medicine, 32*(1), 57. https://doi.org/10.1186/s10020-026-01446-z

Ribeiro, R. A., Wanderley, C. W., Wong, D. V., Mota, J. M. S., Leite, C. A., Souza, M. H., ... & Lima-Junior, R. C. (2016). Irinotecan-and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 78*(5), 881-893. DOI 10.1007/s00280-016-3139-y

Rtibi, K., Selmi, S., Grami, D., Sebai, H., Amri, M., & Marzouki, L. (2017). Irinotecan chemotherapy-induced intestinal oxidative stress: underlying causes of disturbed mucosal water and electrolyte transport. *Pathophysiology, 24*(4), 275-279. http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.07.002

Sharma, N. K., Bahot, A., Sekar, G., Bansode, M., Khunteta, K., Sonar, P. V., ... & Sinha, B. K. (2024). Understanding cancer's defense against topoisomerase-active drugs: a comprehensive review. *Cancers, 16*(4), 680. https://doi.org/10.3390/cancers16040680

Saltz, L. B., Douillard, J. Y., Pirotta, N., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L., ... & Miller, L. L. (2001). Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *The Oncologist, 6*(1), 81-91. https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-1-81

Shen, G., Li, S., Zhu, Y., Xu, Z., Liu, X., Lv, C., ... & Li, W. (2025). Recent progress in topoisomerase inhibitors as anticancer agents: Research and design strategies for Topo I and II inhibitors via structural optimization. *Bioorganic Chemistry*, 109040. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109040

Taheri, A., Bremmell, K. E., Hickey, S. M., Joyce, P., & Prestidge, C. A. (2026). Oral delivery of topoisomerase I inhibitors: From biopharmaceutical barriers to clinical translation. *Journal of Controlled Release*, 115166. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.115166

Teng, Z., Yang, L., Zhang, Q., Chen, Y., Wang, X., Zheng, Y., ... & Liu, H. (2024). Topoisomerase I is an evolutionarily conserved key regulator for satellite DNA transcription. *Nature Communications, 15*(1), 5151. https://doi.org/10.1038/s41467-024-49567-5

Thomas, A., & Pommier, Y. (2019). Targeting topoisomerase I in the era of precision medicine. *Clinical Cancer Research, 25*(22), 6581-6589. https://doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1089

Wang, Y., Li, M., Hu, Q., Liu, J., Yang, Q., Li, Q., ... & Chen, Y. (2026). A Comprehensive Review on Irinotecan-Induced Delayed Diarrhea: From Mechanisms to Therapeutic Options. *Pharmaceuticals, 19*(8), 1192. https://doi.org/10.3390/ph19081192

Wang, J. C. (2002). Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 3*(6), 430-440. https://doi.org/10.1038/nrm831

Woo, W., Carey, E. T., & Choi, M. (2019). Spotlight on liposomal irinotecan for metastatic pancreatic cancer: patient selection and perspectives. *OncoTargets and Therapy*, 1455-1463. https://doi.org/10.2147/OTT.S167590

Wu, C., Zhang, Y., Yang, D., Zhang, J., Ma, J., Cheng, D., ... & Deng, L. (2019). Novel SN38 derivative-based liposome as anticancer prodrug: an in vitro and in vivo study. *International Journal of Nanomedicine*, 75-85. https://doi.org/10.2147/IJN.S187906

Yakkala, P. A., Penumallu, N. R., Shafi, S., & Kamal, A. (2023). Prospects of topoisomerase inhibitors as promising anti-cancer agents. *Pharmaceuticals, 16*(10), 1456. https://doi.org/10.3390/ph16101456

Yang, X. Q., Li, C. Y., Xu, M. F., Zhao, H., & Wang, D. (2015). Comparison of first-line chemotherapy based on irinotecan or other drugs to treat non-small cell lung cancer in stage IIIB/IV: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer, 15*(1), 949. DOI 10.1186/s12885-015-1978-2

You, J., Chen, Y., Alsayeh, Z. M. M., Shen, X., Li, C., Zhao, P., ... & Xu, C. (2017). Nanocrystals of a new camptothecin derivative WCN-21 enhance its solubility and efficacy. *Oncotarget, 8*(18), 29808. doi: 10.18632/oncotarget.16159

Zhang, Y., Li, Q., Huang, Z., Li, B., Nice, E. C., Huang, C., ... & Zou, B. (2022). Targeting glucose metabolism enzymes in cancer treatment: current and emerging strategies. *Cancers, 14*(19), 4568. https://doi.org/10.3390/cancers14194568

BÖLÜM 2

UÇUCU YAĞLARIN TERAPÖTİK POTANSİYELİ VE KLİNİK TRANSLASYONU: ETKİLİLİKTEN GÜVENLİLİĞE

İDRİS AYHAN[1]

Giriş

Uçucu yağların kimyasal olarak kompleks yapıları ve çok sayıda biyolojik hedefi aynı anda modüle edebilme potansiyelleri, bu doğal ürünleri yalnızca geleneksel kullanım açısından değil, modern farmakoloji ve ilaç geliştirme açısından da dikkat çekici hâle getirmiştir. Uçucu yağların ve bileşenlerinin hücre membranları, redoks homeostazı, inflamatuar sinyalizasyon, mitokondriyal fonksiyon, hücresel proliferasyon ve programlanmış hücre ölümü gibi birbirleriyle ilişkili çok sayıda biyolojik süreci etkileyebildiği gösterilmiştir (Bayoudh & ark., 2025: 1542; Zhu & ark., 2026: 107136). Bu çoklu hedeflilik, özellikle tek bir moleküler mekanizmayla açıklanması güç olan kompleks hastalıkların farmakolojik yönetimi açısından teorik bir avantaj sağlayabilir. Bununla birlikte, moleküler düzeyde gösterilen bir etkinin terapötik yarara dönüşebilmesi için uygun maruz kalmanın sağlanması, etkin

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-4625-7218

doz aralığının belirlenmesi, güvenlilik profilinin ortaya konması ve klinik etkinliğin kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerekir (Bekhof & ark., 2022: 1309; Spigarelli & ark., 2026: 4379; Yap & ark., 2019: 18042).

Uçucu yağların terapötik araştırmalardaki kapsamı oldukça geniştir. Antimikrobiyal etkilerden inflamasyon ve oksidatif stresin düzenlenmesine, kanser hücrelerinin proliferasyonu ve ölümü üzerindeki etkilerden nörolojik ve psikofarmakolojik uygulamalara kadar farklı alanlarda çok sayıda deneysel çalışma yürütülmüştür (Costa & ark., 2019: 141; Dold & ark., 2023: 1615; García-Salinas & ark., 2018: 1399; Li & ark., 2022: 115962; Saini & ark., 2024: 805). Bunun yanında metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar, deri hastalıkları ve yara iyileşmesi gibi alanlarda da çeşitli uçucu yağlar ve bileşenleri araştırılmaktadır (Costa & ark., 2019: 141; Loukili & ark., 2025: 1522124). Ancak bu geniş araştırma alanı, terapötik etkinliğin bütün endikasyonlarda aynı düzeyde kanıtlandığı anlamına gelmemektedir. Özellikle hücre kültürü ve hayvan modellerinden elde edilen olumlu sonuçların klinik etkinlik olarak yorumlanmasından kaçınılması, uçucu yağ farmakolojisinin doğru değerlendirilmesi açısından temel bir gerekliliktir (But & ark., 2026: 654; Lanzerstorfer & ark., 2020: 673; Spigarelli & ark., 2026: 4379; Zhao & ark., 2022: 115829).

Uçucu yağların terapötik potansiyelinin değerlendirilmesinde antimikrobiyal etkiler önemli bir başlangıç noktası oluşturmaktadır. Timol, karvakrol, ögenol, sinamaldehit ve terpinen-4-ol gibi bazı bileşenlerin bakteriler ve mantarlar üzerinde belirgin aktiviteler gösterebilmesi, özellikle artan antimikrobiyal direnç sorunu bağlamında bu bileşiklere yönelik ilgiyi artırmıştır (Didehdar & ark., 2022: 872; Maggio & ark., 2025: 110874). Benzer şekilde inflamatuar ve oksidatif süreçlerin birlikte rol oynadığı hastalıklarda, uçucu yağların inflamatuar mediyatörleri ve hücresel redoks dengesini düzenleyebilmesi potansiyel bir terapötik yaklaşım

olarak araştırılmaktadır (De Lavor & ark., 2018: 646; Huang & ark., 2021: 2019; Miguel, 2010: 9252; Zhao & ark., 2022: 115829). Kanser araştırmalarında ise sitotoksik etkilerin yanı sıra proliferasyon, apoptoz, otofaji, oksidatif stres ve ilaç direnciyle ilişkili süreçlerin modülasyonu üzerinde durulmaktadır (Agrawal & ark., 2024: 105988; Madrid & ark., 2025: 1722619; Park & ark., 2011: 178).

Bununla birlikte, bir biyolojik etkinliğin deneysel olarak gösterilmesi ile klinik açıdan anlamlı bir terapötik etki arasında önemli bir translasyonel mesafe bulunmaktadır. Özellikle in vitro çalışmalarda etkili bulunan konsantrasyonların insanlarda güvenli ve sürdürülebilir sistemik maruziyet sağlayıp sağlayamayacağı çoğu zaman bilinmemektedir (But & ark., 2026: 654; Sadgrove & Jones, 2019: 2470; Touati & ark., 2025: 503). Benzer şekilde, hayvan modellerinde gözlenen farmakolojik etkilerin insan hastalıklarına ne ölçüde aktarılabileceği; farmakokinetik özellikler, biyoyararlanım, metabolizma, uygulama yolu ve hedef dokuya ulaşan etkin konsantrasyon gibi faktörlere bağlıdır (Sadgrove & Jones, 2019: 2470). Bu nedenle uçucu yağların terapötik potansiyeli değerlendirilirken deneysel bulguların yalnızca sonuçları değil, elde edildikleri model ve maruz kalma koşulları da dikkate alınmalıdır.

Uçucu yağların klinik kullanımını sınırlayan bir diğer temel konu kimyasal standardizasyondur. Aynı bitki türünden elde edilen uçucu yağların bileşimi; genetik özellikler, kemotip, coğrafi kaynak, çevresel koşullar, gelişim dönemi, hasat zamanı ve ekstraksiyon yöntemi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir (Benomari & ark., 2023: 4439; De Oliveira & ark., 2023: 113; Kowalski, 2026: 4912; Liu & ark., 2026: 22958; Silva Santos & ark., 2026: 5405). Bu durum, farklı çalışmalarda aynı bitki adına sahip ancak kimyasal olarak birbirinden farklı preparatların kullanılmasına yol açabilir. Dolayısıyla bir çalışmada belirli bir uçucu yağ ile elde edilen etkinlik veya güvenlilik sonucunun başka bir preparata

doğrudan aktarılması her zaman mümkün değildir. Klinik araştırmaların ve gelecekte geliştirilecek farmakolojik ürünlerin güvenilirliği açısından botanik kimliğin doğrulanması, kimyasal profilin tanımlanması, üretim koşullarının standardizasyonu ve ürün stabilitesinin gösterilmesi önem taşımaktadır (Benomari & ark., 2023: 4439; Sadgrove & ark., 2022: 789; Silva Santos & ark., 2026: 5405).

Uçucu yağların terapötik potansiyeli değerlendirilirken güvenlilik de etkinlik kadar merkezi bir konuma sahiptir. Doğal kaynaklı olmaları, bu ürünlerin farmakolojik veya toksikolojik açıdan risksiz olduğu anlamına gelmez. Doz, uygulama yolu, maruziyet süresi ve kimyasal bileşim; terapötik etki ile istenmeyen etkiler arasındaki dengeyi belirleyen temel faktörlerdir (Bekhof & ark., 2022: 1309; Burkhard & ark., 1999: 667; Lanzerstorfer & ark., 2020: 673). Özellikle topikal uygulamalarda irritasyon ve kontakt duyarlılık, sistemik uygulamalarda ise ilaç etkileşimleri ve organ toksisitesi dikkate alınmalıdır (Jeong & ark., 2014: 1522; Matura & ark., 2005: 320). Ayrıca bazı uçucu yağ bileşenlerinin sitokrom P450 enzimleri ve P-glikoprotein gibi ilaç metabolizması ve taşınmasında görev alan sistemleri etkileyebilmesi, eş zamanlı farmakoterapi alan hastalarda klinik açıdan önemli sonuçlar doğurabilir (Cho & Yoon, 2015: 736).

Bu çerçevede uçucu yağların modern farmakolojideki terapötik değeri, yalnızca yeni biyolojik aktivitelerin tanımlanmasıyla değil, deneysel etkinliğin güvenli, standardize edilebilir ve tekrarlanabilir bir farmakolojik ürüne dönüştürülebilmesiyle belirlenmelidir.

Terapötik Uygulamalar

Uçucu yağların çoklu hedeflere etki edebilme özellikleri, onları farklı hastalık gruplarında potansiyel terapötik ajanlar haline getirmiştir. Bununla birlikte, uçucu yağ farmakolojisinde deneysel

biyolojik aktivite ile klinik terapötik etkinlik arasındaki ayrımın korunması özellikle önemlidir. Günümüzde uçucu yağların antimikrobiyal, anti-inflamatuar, analjezik, nöroprotektif, metabolik ve antikanser özelliklerini destekleyen çok sayıda hücre ve hayvan çalışması bulunmasına rağmen, bu bulguların önemli bir bölümü henüz yeterli sayıda ve uygun tasarlanmış klinik çalışmayla doğrulanmamıştır (But & ark., 2026: 654; Spigarelli & ark., 2026: 4379; Zhao & ark., 2022: 115829). Bu nedenle uçucu yağların faydalı olabileceği terapötik alanlar, klinik kullanımı kanıtlanmış endikasyonlar ile araştırma aşamasındaki potansiyel uygulamaların birlikte değerlendirilmesiyle ele alınmalıdır.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Antimikrobiyal Tedavi

Uçucu yağların en iyi tanımlanmış farmakolojik özelliklerinden biri antimikrobiyal aktivitedir. Özellikle timol, karvakrol, ögenol, sinamaldehit, terpinen-4-ol ve bazı aldehit ve fenolik terpenoidler bakteriler, mantarlar ve bazı zarflı virüsler üzerinde belirgin biyolojik aktivite gösterebilir (Didehdar & ark., 2022: 872; Lee & ark., 2023: 684; Maggio & ark., 2025: 110874; Touati & ark., 2025: 503). Antibakteriyel etkinliğin temel mekanizmaları arasında mikrobiyal membranın bütünlüğünün bozulması, membran geçirgenliğinin artması, iyon gradyanlarının kaybı, ATP üretiminin bozulması ve hücresel metabolizmanın baskılanması yer alır (Burt, 2004: 223; Touati & ark., 2025: 503). Bazı bileşenler ayrıca biyofilm oluşumu ve virülans faktörlerini etkileyebilir (Maggio & ark., 2025: 110874). Bu nedenle uçucu yağların etkisi yalnızca doğrudan bakterisidal aktiviteyle sınırlı değildir. Mantarlar açısından hücre membranının temel sterolü olan ergosterol ile etkileşim ve membran bütünlüğünün bozulması önemli mekanizmalardır. Bazı uçucu yağlar ve bileşenleri Candida türlerinde biyofilm oluşumunu da azaltabilir (Didehdar & ark., 2022: 872; Peixoto & ark., 2016: 179).

Bu aktiviteler, özellikle antimikrobiyal direnç sorununun giderek önem kazandığı dönemde uçucu yağları ilgi çekici hale getirmektedir. Bununla birlikte, *in vitro* minimum inhibitör konsantrasyonların klinikte ulaşılabilir konsantrasyonlarla aynı olmadığı unutulmamalıdır (But & ark., 2026: 654). Ayrıca uçucu yağların kompleks bileşimi ve standardizasyon sorunları, farklı çalışma sonuçlarının doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir (Liu & ark., 2026: 22958; Silva Santos & ark., 2026: 5405; Touati & ark., 2025: 503). Bu nedenle uçucu yağların gelecekteki antimikrobiyal kullanımında tek başına antibiyotik alternatifi olmalarından ziyade, konvansiyonel antimikrobiyallerle kombinasyon, biyofilm kontrolü veya lokal uygulamalarda yardımcı ajan olarak değerlendirilmesi daha gerçekçi bir araştırma yaklaşımıdır (Yap & ark., 2014: 6; Zhelev & Stoyanova, 2026: 405).

İnflamatuar ve Oksidatif Stresle İlişkili Hastalıklar

Uçucu yağların Nrf2, NF-κB, MAPK ve inflamazom gibi birbirine bağlı sistemleri modüle edebilmesi, inflamasyon ve oksidatif stresin birlikte rol oynadığı hastalıklar açısından önemli bir farmakolojik potansiyel oluşturur. Deneysel çalışmalarda bazı uçucu yağların TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2 ve iNOS gibi inflamatuar mediatörleri azalttığı, buna karşılık GSH, SOD, CAT ve Nrf2 ile ilişkili sitoprotektif sistemleri desteklediği bildirilmiştir (But & ark., 2026: 654; De Lavor & ark., 2018: 646). Bu etkiler artrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları, solunum sistemi inflamasyonu ve çeşitli metabolik hastalık modellerinde araştırılmıştır (Chutia & ark., 2025: 252; Li & ark., 2022: 115962). Solunum sistemi açısından uçucu yağların bronş düz kası, mukus sekresyonu, inflamatuar hücre infiltrasyonu ve oksidatif stres üzerinde etkileri olabileceği öne sürülmektedir (Li & ark., 2022: 115962). Ancak özellikle inhalasyon yoluyla uygulanacak ürünlerde hava yolu irritasyonu ve bronkokonstriksiyon potansiyeli ayrıca değerlendirilmelidir. Doğal veya aromatik olması, solunum yoluyla uygulamanın otomatik

olarak güvenli olduğu anlamına gelmemektedir (Larcombe & ark., 2026: 521).

Analjezik etkiler de anti-inflamatuar özelliklerle örtüşmektedir. TRP kanalları, periferik inflamasyon, nörojenik inflamasyon ve merkezi ağrı işleme mekanizmalarının modülasyonu bazı uçucu yağ bileşenlerinin analjezik etkilerine katkıda bulunabilir (Petitjean & ark., 2022: 945450; Takaishi & ark., 2012: 86). Bu nedenle uçucu yağlar özellikle semptomatik ağrı kontrolü ve tamamlayıcı yaklaşımlar açısından araştırılmıştır (Scuteri & ark., 2021: 640128), ancak kronik ağrı hastalıklarında standart tedavilerin yerine geçebilecekleri sonucuna varmak için klinik kanıtlar yeterli değildir.

Kanser Farmakolojisi

Kanser araştırmaları, uçucu yağların çoklu hedefli farmakolojisinin en yoğun biçimde incelendiği alanlardan biridir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında çeşitli uçucu yağların ve bileşenlerinin tümör hücresi proliferasyonunu azaltabildiği, hücre döngüsünü durdurabildiği, apoptozu artırabildiği, migrasyon ve invazyonu baskılayabildiği bildirilmiştir. Bu etkiler; PI3K/Akt/mTOR, MAPK, NF-κB, p53, BCL-2/BAX, kaspaz sistemleri ve oksidatif stres gibi çok sayıda yolakla ilişkilendirilmiştir(Spigarelli & ark., 2026: 4379). Bazı bileşenlerde otofaji ve daha yakın dönemde ferroptoz gibi alternatif hücre ölüm mekanizmalarının da rol oynayabileceği gösterilmektedir (Ye & Ju, 2025: 1588668).

Uçucu yağların kanser farmakolojisindeki en ilgi çekici özelliklerinden biri, konvansiyonel antikanser ilaçlarla potansiyel kombinasyon tedavisi olasılığıdır. Örneğin belirli bileşenlerin ilaç direncinde rol oynayan hücresel sinyal yollarını veya membran transport sistemlerini etkileyebilmesi, mevcut tedavilerin etkinliğini artırma olasılığını gündeme getirmektedir (Poma & ark., 2021: 111).

Bununla birlikte bu yaklaşımın klinik olarak uygulanabilmesi için farmakokinetik etkileşimler, toksisite ve terapötik pencere ayrıntılı biçimde belirlenmelidir. Kanser alanında özellikle önemli bir sınırlama, mevcut kanıtların büyük ölçüde preklinik olmasıdır (Spigarelli & ark., 2026: 4379). Bir tümör hücresinde sitotoksik etkinlik gösteren konsantrasyonun insan plazmasında güvenli biçimde elde edilip edilemeyeceği çoğu çalışma için bilinmemektedir. Ayrıca tümör seçiciliği gösterilmeden yalnızca hücre ölümünün artması, terapötik üstünlük anlamına gelmez (Saini & ark., 2024: 805; Spigarelli & ark., 2026: 4379). Gelecekte uçucu yağ araştırmalarında tümör hücreleri ile normal hücreler arasındaki seçicilik, ilaç kombinasyonlarının sinerjisi ve *in vivo* maruziyet daha fazla önem kazanacaktır.

Nörolojik ve Psikofarmakolojik Uygulamalar

Uçucu yağların nörolojik etkileri, periferik duyusal sistemlerden merkezi sinir sistemine kadar geniş bir alana yayılmaktadır (Moroz & ark., 2026: 69). Lipofilik özellikli ve düşük molekül ağırlıklı bileşenlerin bazıları, uygun uygulama koşullarında kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeline sahiptir (Turina & ark., 2024: 151179). Bunun yanında koku yoluyla uygulamada olfaktör sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki doğrudan bağlantılar, aromatik uçucu bileşenlerin nörofarmakolojik araştırmalarda kullanılmasına olan ilgiyi artırmıştır. *Lavandula, Mentha, Citrus* ve çeşitli diğer bitkilerden elde edilen uçucu yağlar anksiyete, stres, uyku bozuklukları, ağrı ve bilişsel işlevler açısından araştırılmıştır (Ball & ark., 2020: 3150; Möller & ark., 2019: 183; Yap & ark., 2019: 18042). Bu etkiler GABAerjik, serotonerjik, kolinerjik ve TRP kanal sistemleri dahil olmak üzere farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, aromaterapi çalışmalarında uygulanan ürünün kimyasal standardizasyonu, dozun tanımlanması ve plasebo kontrolünün sağlanması diğer farmakolojik çalışmalara göre daha güç olabilir. Özellikle kokuya bağlı beklenti ve psikolojik

etkiler, klinik sonuçların yorumlanmasını karmaşıklaştırabilir (Lee & ark., 2012: 257; Möller & ark., 2019: 183). Bu nedenle nöropsikiyatrik uygulamalarda farmakolojik etki ile duyusal/psikolojik etkinin ayrıştırılması önemlidir.

Metabolik ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bazı uçucu yağlar ve bileşenleri glukoz metabolizması, lipid homeostazı, insülin sinyalizasyonu ve vasküler fonksiyon üzerinde etkiler gösterebilir. Deneysel modellerde α-glukozidaz ve diğer metabolik enzimlerin inhibisyonu, glukoz kullanımının değiştirilmesi, oksidatif stresin azaltılması ve inflamatuar sinyalizasyonun baskılanması gibi mekanizmalar bildirilmiştir (De Sousa & ark., 2023: 1144; Loukili & ark., 2025: 1522124).

Kardiyovasküler sistemde ise vazodilatasyon, düz kas tonusunun düzenlenmesi, platelet fonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi süreçler uçucu yağ bileşenlerinin potansiyel hedefleri arasında yer almaktadır (But & ark., 2026: 654; Zhang & ark., 2021: 43). Bazı terpenoidlerin iyon kanalları ve vasküler düz kas üzerindeki etkileri kan basıncı düzenlenmesine katkıda bulunabilir (Oz & ark., 2015: 83). Ancak bu alandaki önemli bir sorun, farmakolojik etkinlik için gereken doz ile insanlarda güvenli maruziyet arasındaki ilişkinin yeterince tanımlanmamış olmasıdır. Ayrıca uçucu yağların antihipertansif, antikoagülan veya antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılması farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşimlere yol açabilir (Cho & Yoon, 2015: 736). Bu nedenle deneysel metabolik veya kardiyovasküler yararların klinik tedavi önerisine dönüştürülmesi için kontrollü insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Deri Hastalıkları, Yara İyileşmesi ve Lokal Uygulamalar

Uçucu yağların lipofilik yapısı, onları topikal uygulamalar açısından özellikle ilgi çekici kılmaktadır. Antimikrobiyal ve anti-inflamatuar etkilerinin yanı sıra bazı bileşenler keratinosit ve

fibroblast fonksiyonlarını, kollajen sentezini, anjiyogenezi ve yara iyileşmesiyle ilişkili sinyal yollarını etkileyebilir. Bu özellikler enfekte yaralar, yüzeyel mikrobiyal enfeksiyonlar, inflamatuar deri hastalıkları ve kozmetik dermatoloji alanlarında araştırılmıştır (Costa & ark., 2019: 141). Ancak topikal kullanımda da konsantrasyon kritik öneme sahiptir. Aynı bileşik düşük konsantrasyonda biyolojik olarak yararlı olabilirken daha yüksek konsantrasyonlarda irritan veya sitotoksik etki gösterebilir (García-Salinas & ark., 2018: 1399). Ayrıca okside olmuş bazı uçucu yağ bileşenleri kontakt duyarlılık riskini artırabilir (Matura & ark., 2005: 320). Bu nedenle topikal ürünlerde yalnızca uçucu yağın kendisi değil, formülasyonun tamamı, oksidatif stabilitesi ve uygulama süresi de değerlendirilmelidir.

Uçucu Yağların Konvansiyonel Tedavilerle Kombinasyonu

Uçucu yağların gelecekteki en rasyonel kullanım alanlarından biri, mevcut tedavilere alternatif olmaktan çok kombinasyon tedavilerinin bir bileşeni olmaları olabilir (Poma & ark., 2021: 111; Touati & ark., 2025: 503; Yap & ark., 2014: 6). Birden fazla hedefi aynı anda etkileyebilmeleri, direnç mekanizmalarının modülasyonu ve bazı ilaçların biyolojik etkilerinin güçlendirilmesi teorik olarak önemli avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte kombinasyon tedavilerinde "sinerji" kavramının yalnızca iki ajanın birlikte daha güçlü etki göstermesi şeklinde kullanılması yeterli değildir. Gerçek farmakolojik sinerjinin gösterilmesi için uygun doz-cevap analizleri ve kombinasyon indeksleri gibi kantitatif yöntemler kullanılmalıdır (Iseppi & ark., 2021: 417; Yap & ark., 2014: 6). Ayrıca etkinlik artışıyla birlikte toksisitenin de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle CYP450 enzimleri, P-gp gibi taşıyıcılar ve ilaç metabolizmasında görev alan diğer sistemlerin uçucu yağ bileşenleri tarafından etkilenebilmesi, kombinasyon çalışmalarını farmakokinetik açıdan da önemli hale getirmektedir (Cho & Yoon, 2015: 736).

Klinik Translasyon Açısından Genel Değerlendirme

Uçucu yağların terapötik potansiyeli geniş olmakla birlikte, kanıt düzeyi terapötik alana göre önemli ölçüde değişmektedir. Antimikrobiyal aktivite ve bazı semptomatik aromaterapi uygulamaları klinik açıdan diğer alanlara göre daha fazla araştırılmışken, kanser, nörodejenerasyon, metabolik hastalıklar ve kronik inflamatuar hastalıklardaki bulgular hâlen preklinik aşamadadır (Bunse & ark., 2022: 956541; Dhifi & ark., 2016: 25; Drioiche & ark., 2024: 210; Hur & ark., 2012: 37; Larcombe & ark., 2026: 521; Lee & ark., 2012: 257). Bu nedenle uçucu yağların farmakolojik değerlendirilmesinde in vitro, in vivo ve klinik kanıt düzeylerinin birbirinden ayrılması yararlı olacaktır. Gerçek bir terapötik ajana dönüşebilmesi için uçucu yağın kimyasal olarak tanımlanmış ve standardize edilmiş olması, uygun farmasötik formda sunulması, farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi, terapötik doz aralığının ortaya konması ve kontrollü klinik çalışmalarla etkinlik-güvenlilik dengesinin gösterilmesi gerekir. Bu yaklaşım, uçucu yağları yalnızca geleneksel veya tamamlayıcı ürünler olarak değil, modern ilaç geliştirme sürecinin araştırılabilir farmakolojik adayları olarak değerlendirmeyi mümkün kılar.

Güvenlilik, Toksikoloji ve Düzenleyici Hususlar

Uçucu yağların farmakolojik açıdan değerlendirilmesinde etkinlik kadar güvenlilik de temel bir konudur. "Doğal" kökenli olmaları, uçucu yağların toksikolojik açıdan risksiz olduğu anlamına gelmez. Aksine, yüksek konsantrasyonlarda çok sayıda biyolojik hedefi etkileyebilen lipofilik bileşikler içermeleri nedeniyle uygun olmayan doz, uygulama yolu veya kullanım süresi çeşitli advers etkilere neden olabilir (Bekhof & ark., 2022: 1309; Sindle & Martin, 2020: 304). Ayrıca güvenlilik değerlendirmesi bir uçucu yağ için sabit bir özellik değildir; kimyasal bileşim, kemotip, üretim ve depolama koşulları ile uygulama yolu gibi pek çok parametreye

bağlı olarak değişebilir (Kowalski, 2026: 4912; Moghaddam & Mehdizadeh, 2017: 379).

Doz, Uygulama Yolu ve Maruz Kalmanın Önemi

Uçucu yağların toksikolojik profili büyük ölçüde doz ile maruz kalma yolu ve süresine bağlıdır. İnhalasyon, topikal uygulama ve oral alım aynı farmakokinetik ve toksikolojik sonuçları oluşturmaz. Topikal uygulamada lokal irritasyon veya duyarlılık ön planda olabilirken, inhalasyon ve oral kullanım sistemik etkileri belirgin biçimde artırabilir (Bråred Christensson & ark., 2016: 273; Larcombe & ark., 2026: 521). Ayrıca uçucu yağlarda terapötik ve toksik doz arasındaki aralık her bileşik için aynı değildir (Lanzerstorfer & ark., 2020: 673). Bu nedenle deneysel çalışmalarda yalnızca etkin dozun değil, doz-cevap ilişkisinin ve terapötik pencerenin de belirlenmesi gerekir. Uçucu yağların uzun süreli kullanımına ilişkin veriler ise çoğu ürün için akut toksisite verilerine göre daha sınırlıdır. Kronik maruz kalma, tekrarlayan doz toksisitesi ve farklı organ sistemleri üzerindeki etkilerin standart toksikoloji protokolleriyle araştırılması, klinik translasyon açısından önem taşımaktadır.

Lokal Toksisite ve Alerjik Reaksiyonlar

Topikal uçucu yağ uygulamalarında en sık karşılaşılan sorunlar arasında irritasyon ve kontakt duyarlılık bulunmaktadır. Bazı uçucu yağ bileşenlerinin oksidasyonu sonucunda oluşan ürünler ise duyarlılık potansiyelini artırabilir (Bråred Christensson & ark., 2012: 247; Bråred Christensson & ark., 2016: 273; Matura & ark., 2005: 320). Bu nedenle uçucu yağların stabilitesi yalnızca farmakolojik etkinliğin korunması açısından değil, güvenlilik açısından da önemlidir. Örneğin ışık, oksijen ve sıcaklıkla uzun süre temas eden bazı monoterpenler oksidasyona uğrayarak başlangıçtaki bileşikten farklı kimyasal ürünler oluşturabilir. Bazı Citrus türlerinden elde edilen yağlarda bulunan furokumarinler, özellikle

güneş ışığı veya ultraviyole etkisiyle fototoksik reaksiyonlara yol açabilmektedir (Dugrand-Judek & ark., 2015: 142). Bu nedenle topikal ürünlerde kullanılan uçucu yağın botanik kaynağı kadar kimyasal bileşimi de önemlidir. Dolayısıyla depolama koşulları ve ürünün raf ömrü toksikolojik değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

Sistemik ve Organ Toksisitesi

Yüksek doz veya uzun süreli maruz kalma bazı uçucu yağ bileşenlerinin hepatik, renal veya nörolojik toksisite oluşturmasına neden olabilir (Ball & ark., 2020: 3150; Burkhard & ark., 1999: 667; Lanzerstorfer & ark., 2020: 673). Bu etkiler çoğunlukla bütün uçucu yağdan ziyade belirli bileşenlerle ilişkilidir. Örneğin tujon, pulegon ve kafur gibi bazı monoterpenoidlerin yüksek dozlarda nörotoksik etkileri bildirilmiştir (Burkhard & ark., 1999: 667). Bu durum, belirli bir yağın güvenliliğinin yalnızca toplam uçucu yağ miktarı üzerinden değil, içerdiği potansiyel olarak toksik bileşenlerin konsantrasyonları üzerinden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Karaciğer açısından da benzer bir yaklaşım gereklidir. Oral uygulanan lipofilik bileşenler hepatik metabolizmaya uğradığından, yüksek dozda sistemik uygulama bazı bileşiklerde hepatoselüler stres oluşturabilir (Cho & Yoon, 2015: 736; Jeong & ark., 2014: 1522; Zehetner & ark., 2019: 223). Hayvan çalışmalarında karaciğer enzimleri, histopatolojik değişiklikler ve oksidatif stres parametreleri gibi göstergelerin değerlendirilmesi bu nedenle önemlidir. Özellikle çocuklar, gebeler, yaşlılar ve karaciğer veya böbrek fonksiyonları bozulmuş kişiler gibi özel popülasyonlarda güvenlilik verilerinin sınırlı olması, uçucu yağların gelişigüzel kullanımından kaçınılmasını gerektirir. Çocuklarda düşük vücut ağırlığı ve farklı metabolik kapasite nedeniyle erişkin dozlarının doğrudan uygulanması uygun değildir.

İlaç Etkileşimleri

Uçucu yağların çok sayıda moleküler hedefi etkilemesi, konvansiyonel ilaçlarla farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim potansiyeli de oluşturur. Özellikle CYP450 ailesinin bazı enzimleri ve P-glikoprotein gibi ilaç taşıyıcılarının çeşitli uçucu yağ bileşenlerinden etkilenebildiği gösterilmiştir (Cho & Yoon, 2015: 736; Jeong & ark., 2014: 1522). CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve diğer metabolik enzimlerin inhibisyonu veya indüksiyonu, birlikte kullanılan ilaçların plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir. Benzer şekilde P-gp veya diğer membran taşıyıcılarının etkilenmesi, ilaçların emilim, dağılım veya eliminasyonunu değiştirebilir. Farmakodinamik düzeyde ise sedatif uçucu yağların merkezi sinir sistemi depresanlarıyla, antiplatelet özellik gösteren bileşenlerin antikoagülan veya antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanılması teorik veya deneysel olarak anlamlı etkileşimlere yol açabilir (But & ark., 2026: 654; Cooke & Ernst, 2000: 493; Kasper, 2013: 15). Bu nedenle uçucu yağların güvenlilik değerlendirmesinde yalnızca "tek başına toksik mi?" sorusu yeterli değildir. Gerçek klinik kullanım koşullarında sıklıkla başka ilaçlarla birlikte kullanılacakları dikkate alınarak ilaç–uçucu yağ etkileşimlerinin sistematik biçimde araştırılması gerekir.

Kimyasal Standardizasyon ve Güvenlilik İlişkisi

Uçucu yağların kimyasal bileşimdeki değişkenlik toksikolojik açıdan önemli bir risk oluşturur. Aynı bitki türünden elde edilen farklı yağların, toksikolojik öneme sahip bileşenleri farklı konsantrasyonlarda içermesi mümkündür. Ayrıca yanlış bitki türünün kullanılması, iklim değişkenliği, toplama zamanı, olgunlaştırma ve depolama gibi son ürün öncesi süreçler de güvenlilik profilini değiştirebilir (Benomari & ark., 2023: 4439; Kowalski, 2026: 4912; Silva Santos & ark., 2026: 5405). Bu nedenle güvenli bir uçucu yağ preparatı için yalnızca bitkinin doğru tanımlanması yeterli değildir. Botanik doğrulama, kimyasal parmak izi, majör ve kritik minör bileşenlerin belirlenmesi, saflık,

kontaminant kontrolü ve depolama stabilitesi birlikte değerlendirilmelidir (Benomari & ark., 2023: 4439; Sadgrove & ark., 2022: 789; Yang & ark., 2024: 139340). Özellikle farmakolojik araştırmalarda kullanılan uçucu yağın ticari bir üründen temin edilmesi halinde üretici, lot numarası, analiz sertifikası ve mümkünse bağımsız kimyasal doğrulama bilgilerinin kaydedilmesi tekrarlanabilirlik açısından önemlidir. Böylece farmakolojik sonuç ile belirli bir kimyasal profil arasında daha güvenilir bir ilişki kurulabilir.

Düzenleyici Yaklaşım ve Farmakolojik Ürün Perspektifi

Uçucu yağların düzenleyici statüsü kullanım amacına ve ülkeye göre değişebilir. Aynı uçucu yağ; kozmetik bileşen, gıda aroması, geleneksel bitkisel ürün veya farmasötik preparat bağlamında farklı gerekliliklere tabi olabilir. Bu nedenle bir ürünün "uçucu yağ içermesi", tek başına onun farmasötik ürün olarak kabul edildiği anlamına gelmez (Dişli & Yeşilada, 2019: 13; Ivanova & ark., 2025: 1; Jackson-Davis & ark., 2023: 100025).

Modern farmakolojik ürün geliştirme açısından ise kimyasal bileşimin tanımlanması ve standardizasyonu temel basamaklardan biridir. Farmasötik kalite yaklaşımında üretim sürecinin kontrol edilmesi, partiler arası kimyasal tutarlılığın sağlanması ve ürünün stabilitesinin gösterilmesi gerekir. Farklı deneysel çalışmalarda kullanılan yağların kimyasal olarak karşılaştırılabilir olması büyük önem taşır. Aksi halde bir çalışmadan elde edilen etkinlik veya güvenlilik sonucunun başka bir preparata aktarılması mümkün olmayacaktır.

Güvenlilik Değerlendirmesinde Kanıt Hiyerarşisi

Etkinlik araştırmalarına benzer şekilde, uçucu yağların güvenliliği değerlendirilirken de bir kanıt hiyerarşisi kullanılmalıdır (Firenzuoli & Gori, 2007: 37). Hücre kültüründeki sitotoksisite verileri önemli olmakla birlikte sistemik toksisiteyi tek başına

öngöremez (Spigarelli & ark., 2026: 4379). Hayvan çalışmalarında akut ve tekrarlayan doz toksisitesi, hedef organlar ve histopatolojik değişiklikler değerlendirilmelidir. İnsanlarda ise advers olayların sistematik olarak izlenmesi ve özellikle uzun süreli kullanımlarda farmakovijilans verilerinin toplanması gerekir (Bekhof & ark., 2022: 1309; But & ark., 2026: 654; Yap & ark., 2019: 18042). Ayrıca güvenlilik değerlendirmesi sadece "toksisite oluştu/oluşmadı" biçiminde yapılmamalıdır. Maruz kalma–konsantrasyon–etki ilişkisi, hedef organ duyarlılığı, geri dönüşlülük ve risk altındaki popülasyonlar birlikte değerlendirilmelidir (Bråred Christensson & ark., 2016: 273; Larcombe & ark., 2026: 521; Turina & ark., 2024: 151179).

Uçucu yağların terapötik potansiyelinin klinik uygulamaya aktarılmasında güvenlilik, etkinliğin önünde veya arkasında yer alan ikincil bir konu değil, geliştirme sürecinin ayrılmaz bir bileşenidir. Kimyasal standardizasyon, uygun doz seçimi, uygulama yolunun belirlenmesi, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve yeterli toksikolojik veri sağlanması gibi dayanaklar olmadan güçlü terapötik iddialarda bulunmak bilimsel açıdan uygun olmayacaktır. Farmakolojik etkinlik ile güvenlilik arasındaki terapötik pencerenin tanımlanması, uçucu yağların modern ilaç geliştirme sürecindeki en önemli gerekliliklerden biridir.

Gelecek Perspektifi ve Translasyonel Yaklaşım

Uçucu yağ farmakolojisinin geleceğinde temel hedef, değişken kimyasal bileşime sahip doğal karışımların öngörülebilir, standardize ve mekanizması tanımlanmış farmakolojik ürünlere dönüştürülmesidir (Sadgrove & ark., 2022: 789). Bu doğrultuda GC-MS gibi analitik yöntemlerin metabolomik ve diğer omik yaklaşımlarla, ağ farmakolojisi ve yapay zekâ tabanlı analizlerle birleştirilmesi; kimyasal bileşim, moleküler hedefler ve biyolojik cevap arasındaki ilişkilerin daha kapsamlı biçimde ortaya konmasına

olanak sağlayabilir (Benomari & ark., 2023: 4439; Dhifi & ark., 2016: 25; Dötterl & Gershenzon, 2023: 1901; Moghaddam & Mehdizadeh, 2017: 379). Bunun yanında farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalarla gerçek doku ve plazma maruziyetinin belirlenmesi, doz–cevap ilişkilerinin kurulması ve olası ilaç etkileşimlerinin aydınlatılması klinik translasyon açısından kritik öneme sahiptir (But & ark., 2026: 654). Standardize uçucu yağ preparatlarının uygun taşıma sistemleriyle birleştirilmesi ve gerektiğinde konvansiyonel ilaçlarla kombinasyonlarının kontrollü biçimde araştırılması da önemli araştırma alanlarıdır (Kaspute & ark., 2025: 793). Ancak bütün bu yaklaşımların klinik değere dönüşebilmesi için preklinik bulguların iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla doğrulanması ve uzun dönem güvenlilik verilerinin oluşturulması gerekir. Dolayısıyla geleceğin uçucu yağ farmakolojisi; kimyasal standardizasyon, mekanizma doğrulaması, farmakokinetik/farmakodinami değerlendirmesi, toksikolojik güvenlilik, uygun formülasyon, kontrollü klinik araştırma ve farmakovijilans şeklinde ilerleyen bütüncül bir translasyonel yaklaşım üzerine kurulmalıdır.

Genel bir değerlendirme yapıldığında, uçucu yağlar, çok bileşenli yapıları ve birden fazla biyolojik hedefi eş zamanlı modüle edebilmeleri nedeniyle antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antioksidan, nörofarmakolojik, metabolik, kardiyovasküler ve antikanser etkiler açısından önemli bir doğal ürün grubudur; ancak deneysel bulguların klinik etkinlik ve güvenlilikle doğrudan eşdeğer olmadığı dikkate alınmalıdır. Uçucu yağların klinik translasyonundaki temel güçlükler, botanik kaynak, kemotip, çevresel koşullar, hasat zamanı ve ekstraksiyon yöntemine bağlı kimyasal bileşim farklılıkları ile doz, biyoyararlanım, farmakokinetik özellikler ve hedef dokudaki gerçek maruziyetin yeterince tanımlanmamış olmasıdır. Bu nedenle gelecekteki araştırmalarda botanik kimliğin doğrulanması, kimyasal bileşimin

ve farmakolojik açıdan önemli bileşenlerin belirlenmesi, üretim ve preparatların standardizasyonu, etkin doz aralığı ve farmakokinetik özelliklerin ortaya konması öncelik taşımalıdır. Ayrıca konvansiyonel ilaçlarla kombinasyonların olası sinerjisi kadar ilaç etkileşimleri ve toksisite riskleri de kontrollü çalışmalarla değerlendirilmelidir. Doğal kaynaklı olmaları güvenliliklerini garanti etmediğinden, irritasyon, duyarlılık, organ toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi, özel popülasyonlardaki riskler ve uzun dönem güvenlilik verileri sistematik biçimde incelenmelidir. Sonuç olarak, uçucu yağların modern farmakolojideki geleceği yalnızca yeni biyolojik aktivitelerin gösterilmesine değil, bu aktivitelerin standardize, tekrarlanabilir, güvenli ve klinik olarak anlamlı ürünlere dönüştürülebilmesine bağlıdır; bu doğrultuda kimyasal standardizasyon, farmakokinetik ve farmakodinamik karakterizasyon, uygun formülasyon, toksikolojik değerlendirme, kontrollü klinik araştırmalar ve farmakovijilans birlikte ele alınmalıdır.

Kaynakça

Agrawal, M., Saxena, A., & Agrawal, S. (2024). Essential oil from Ocimum carnosum induces ROS mediated mitochondrial dysfunction and intrinsic apoptosis in HL-60 cells. *Toxicology in Vitro*, *104*, 105988. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105988

Ball, E. L., Owen-Booth, B., Gray, A., Shenkin, S. D., Hewitt, J., & McCleery, J. (2020). Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *8*(8), Cd003150. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003150.pub3

Bayoudh, A., Tarhouni, N., Mansour, B., Mekrazi, S., Sadraoui, R., Kriaa, K., Ahmed, Z., Soussi, A., Kallel, I., & Hadrich, B. (2025). Integrated Network Pharmacology and Molecular Dynamics Reveal Multi-Target Anticancer Mechanisms of Myrtus communis Essential Oils. *Pharmaceuticals*, *18*(10), 1542. https://doi.org/10.3390/ph18101542

Bekhof, A., Van Hunsel, F., Van De Koppel, S., & Woerdenbag, H. (2022). Safety assessment and adverse drug reaction reporting of tea tree oil (Melaleuca aetheroleum). *Phytotherapy Research*, *37*(4), 1309-1318. https://doi.org/10.1002/ptr.7687

Benomari, F., Sarazin, M., Chaib, D., Pichette, A., Boumghar, H., Boumghar, Y., & Djabou, N. (2023). Chemical Variability and Chemotype Concept of Essential Oils from Algerian Wild Plants. *Molecules*, *28*(11), 4439. https://doi.org/10.3390/molecules28114439

Bråred Christensson, J., Andersen, K. E., Bruze, M., Johansen, J. D., Garcia-Bravo, B., Gimenez Arnau, A., Goh, C. L., Nixon, R., & White, I. R. (2012). Air-oxidized linalool: a frequent cause of fragrance contact allergy. *Contact Dermatitis*, *67*(5), 247-259. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02134.x

Bråred Christensson, J., Karlberg, A. T., Andersen, K. E., Bruze, M., Johansen, J. D., Garcia-Bravo, B., Giménez Arnau, A., Goh,

C. L., Nixon, R., & White, I. R. (2016). Oxidized limonene and oxidized linalool - concomitant contact allergy to common fragrance terpenes. *Contact Dermatitis*, *74*(5), 273-280. https://doi.org/10.1111/cod.12545

Bunse, M., Daniels, R., Gründemann, C., Heilmann, J., Kammerer, D., Keusgen, M., Lindequist, U., Melzig, M., Morlock, G., Schulz, H., Schweiggert, R., Simon, M., Stintzing, F., & Wink, M. (2022). Essential Oils as Multicomponent Mixtures and Their Potential for Human Health and Well-Being. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 956541. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.956541

Burkhard, P. R., Burkhardt, K., Haenggeli, C. A., & Landis, T. (1999). Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *Journal of Neurology*, *246*(8), 667-670. https://doi.org/10.1007/s004150050429

Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods--a review. *International Journal of Food Microbiology*, *94*(3), 223-253. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022

But, V., Elsaafin, M., Păcurar, M., Stoica, A., Bica, C., Pallag, A., & Mureșan, M. (2026). Essential Oils Modulating Inflammation, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Thrombotic Pathways: Relevance to Thromboinflammation and Translational Perspectives. *Biomolecules*, *16*(5), 654. https://doi.org/10.3390/biom16050654

Cho, H. J., & Yoon, I. S. (2015). Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and p-glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*, 736431. https://doi.org/10.1155/2015/736431

Chutia, P., Chetia, P., Mustaque, A. S., Thakuria, R., Bora, A., & Patowary, L. (2025). Linalool Alleviates Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Rats with CFA-Induced Rheumatoid Arthritis. *Brazilian Archives of Biology and*

Technology, *68*, e25240161. https://doi.org/10.1590/1678-4324-2025240161

Cooke, B., & Ernst, E. (2000). Aromatherapy: a systematic review. *British Journal of General Practice*, *50*(455), 493-496. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962794

Costa, M. F., Durço, A. O., Rabelo, T. K., Barreto, R. S. S., & Guimarães, A. G. (2019). Effects of Carvacrol, Thymol and essential oils containing such monoterpenes on wound healing: a systematic review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *71*(2), 141-155. https://doi.org/10.1111/jphp.13054

De Lavor, É. M., Fernandes, A., De Andrade Teles, R. B., Leal, A. E. B. P., De Oliveira, R., Silva, M., De Oliveira, A., Silva, J., De Moura Fontes Araújo, M. T., Coutinho, H., De Menezes, I., Picot, L., & Da Silva Almeida, J. R. G. (2018). Essential Oils and Their Major Compounds in the Treatment of Chronic Inflammation: A Review of Antioxidant Potential in Preclinical Studies and Molecular Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*, 6468593. https://doi.org/10.1155/2018/6468593

De Oliveira, M. S., Voștinaru, O., Rigano, D., & De Aguiar Andrade, E. (2023). Editorial: Bioactive compounds present in essential oils: Advances and pharmacological applications. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1130097. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1130097

De Sousa, D., Damasceno, R., Amorati, R., Elshabrawy, H., De Castro, R., Bezerra, D., Nunes, V. R., Gomes, R., & Lima, T. (2023). Essential Oils: Chemistry and Pharmacological Activities. *Biomolecules*, *13*(7), 1144. https://doi.org/10.3390/biom13071144

Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines*, *3*(4), 25. https://doi.org/10.3390/medicines3040025

Didehdar, M., Chegini, Z., & Shariati, A. (2022). Eugenol: A novel therapeutic agent for the inhibition of Candida species infection. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 872127. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.872127

Dişli, M., & Yeşilada, E. (2019). Türkiye 'de bitkisel tıbbi ürünler (Türkiye'de bitkisel ürünlerin standardizasyonu, üretimi ve tağşiş). *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, *3*, 13-21.

Dold, M., Bartova, L., Volz, H. P., Seifritz, E., Möller, H. J., Schläfke, S., & Kasper, S. (2023). Efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *273*(7), 1615-1628. https://doi.org/10.1007/s00406-022-01547-w

Dötterl, S., & Gershenzon, J. (2023). Chemistry, biosynthesis and biology of floral volatiles: roles in pollination and other functions. *Natural Product Reports*, *40*(12), 1901-1937. https://doi.org/10.1039/d3np00024a

Drioiche, A., Baammi, S., Zibouh, K., Kamaly, O. A., Alnakhli, A., Remok, F., Saidi, S., Amaiach, R., Makhoukhi, F. E., Elomri, A., & Zair, T. (2024). A Study of the Synergistic Effects of Essential Oils from Origanum compactum and Origanum elongatum with Commercial Antibiotics against Highly Prioritized Multidrug-Resistant Bacteria for the World Health Organization. *Metabolites*, *14*(4), 210. https://doi.org/10.3390/metabo14040210

Dugrand-Judek, A., Olry, A., Hehn, A., Costantino, G., Ollitrault, P., Froelicher, Y., & Bourgaud, F. (2015). The Distribution of Coumarins and Furanocoumarins in Citrus Species Closely Matches Citrus Phylogeny and Reflects the Organization of Biosynthetic Pathways. *PLoS One*, *10*(11), e0142757. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142757

Firenzuoli, F., & Gori, L. (2007). Herbal medicine today: clinical and research issues. *Evidence-Based Complementary and*

Alternative Medicine, *4*(Suppl 1), 37-40. https://doi.org/10.1093/ecam/nem096

García-Salinas, S., Elizondo-Castillo, H., Arruebo, M., Mendoza, G., & Irusta, S. (2018). Evaluation of the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Different Components of Natural Origin Present in Essential Oils. *Molecules*, *23*(6), 1399. https://doi.org/10.3390/molecules23061399

Huang, Z., Xie, L., Xu, Y., Zhao, K., Li, X., Zhong, J., Lu, Y., Xu, X., Goodin, S., & Zhang, K. (2021). Essential oils from Zingiber striolatum Diels attenuate inflammatory response and oxidative stress through regulation of MAPK and NF-κB signaling pathways. *Antioxidants*, *10*(12), 2019. https://doi.org/ARTN 2019 10.3390/antiox10122019

Hur, M. H., Lee, M. S., Kim, C., & Ernst, E. (2012). Aromatherapy for treatment of hypertension: a systematic review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *18*(1), 37-41. https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01521.x

Iseppi, R., Mariani, M., Condò, C., Sabia, C., & Messi, P. (2021). Essential Oils: A Natural Weapon against Antibiotic-Resistant Bacteria Responsible for Nosocomial Infections. *Antibiotics (Basel)*, *10*(4), 417. https://doi.org/10.3390/antibiotics10040417

Ivanova, S., Ivanov, K., Gvozdeva, Y., Staynova, R., Grekova-Kafalova, D., Hristozova, M., & Koleva, N. (2025). Essential oils–a review of the regulatory framework in the European Union. *Pharmacia*, *72*, 1-12. https://doi.org/ARTN e154479 10.3897/pharmacia.72.e154479

Jackson-Davis, A., White, S., Kassama, L. S., Coleman, S., Shaw, A., Mendonca, A., Cooper, B., Thomas-Popo, E., Gordon, K., & London, L. (2023). A review of regulatory standards and advances in essential oils as antimicrobials in foods. *Journal of Food Protection*, *86*(2), 100025. https://doi.org/ARTN 100025 10.1016/j.jfp.2022.100025

Jeong, H. U., Kwon, S. S., Kong, T. Y., Kim, J. H., & Lee, H. S. (2014). Inhibitory effects of cedrol, β-cedrene, and thujopsene on cytochrome P450 enzyme activities in human liver microsomes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, *77*(22-24), 1522-1532. https://doi.org/10.1080/15287394.2014.955906

Kasper, S. (2013). An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *17 Suppl 1*, 15-22. https://doi.org/10.3109/13651501.2013.813555

Kaspute, G., Ivaškienė, T., Ramanavičius, A., Ramanavičius, S., & Prentice, U. (2025). Terpenes and Essential Oils in Pharmaceutics: Applications as Therapeutic Agents and Penetration Enhancers with Advanced Delivery Systems for Improved Stability and Bioavailability. *Pharmaceutics*, *17*(6), 793. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17060793

Kowalski, R. (2026). Glandular Trichomes, Terpenoid Pathways, and Chemotype Interpretation: A Plant-Centered Review of Essential Oil Variability. *Phyton*, *95*(8), 20260444912. https://doi.org/10.32604/phyton.2026.087213

Lanzerstorfer, P., Sandner, G., Pitsch, J., Mascher, B., Aumiller, T., & Weghuber, J. (2020). Acute, reproductive, and developmental toxicity of essential oils assessed with alternative in vitro and in vivo systems. *Archives of Toxicology*, *95*(2), 673-691. https://doi.org/10.1007/s00204-020-02945-6

Larcombe, A., Catchpole, E., Hopper, P., Stanley, S., Kicic, A., & Landwehr, K. (2026). Toxic in vitro effects of flavoured-air inhalers containing essential oils in differentiated human nasal epithelial cells at air-liquid interface. *Archives of Toxicology*, 521. https://doi.org/10.1007/s00204-026-04521-w

Lee, D.-H., Lee, M.-W., Hwang, K., & Park, I. (2023). Antifungal mode of action of bay, allspice, and ajowan essential oils and their constituents against Colletotrichum gloeosporioides via overproduction of reactive oxygen species and downregulation of ergosterol biosynthetic genes. *Industrial Crops and Products*, *197*, 684. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116684

Lee, M. S., Choi, J., Posadzki, P., & Ernst, E. (2012). Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. *Maturitas*, *71*(3), 257-260. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.018

Li, J., Chen, W., Liu, H.-M., Liu, H., Xiang, S., You, F.-M., Jiang, Y., Lin, J., Zhang, D., & Zheng, C. (2022). Pharmacologic effects approach of essential oils and their components on respiratory diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, *304*, 115962. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115962

Liu, C., Ou, Y., Lei, J., Xiong, Z., Zou, X.-C., Zhao, X., Xinxuan, He, S., & Gong, F. (2026). Systematic Chemical Profiling and Quality Evaluation Framework for Essential Oil Derived from Epimedium brevicornu Maxim. *American Chemical Society Omega*, *11*(15), 22958-22968. https://doi.org/10.1021/acsomega.5c12428

Loukili, E. H., Fadil, M., Elrherabi, A., Er-Rajy, M., Taibi, M., Azzaoui, K., Salghi, R., Sabbahi, R., Alanazi, M. M., Rhazi, L., Széchenyi, A., Siaj, M., & Hammouti, B. (2025). Inhibition of carbohydrate digestive enzymes by a complementary essential oil blend: in silico and mixture design approaches. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1522124. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1522124

Madrid, A., Silva, V., Russo, A., Moller, A., Sánchez, E., Villena, J., Jara-Gutiérrez, C., & Montenegro, I. (2025). Selective cytotoxicity of Gomortega keule essential oil through a ROS-mediated pro-apoptotic mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1722619. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1722619

Maggio, F., Rossi, C., Serio, A., Chaves-Lopez, C., Casaccia, M., & Paparella, A. (2025). Anti-biofilm mechanisms of action of essential oils by targeting genes involved in quorum sensing, motility, adhesion, and virulence: A review. *International Journal of Food Microbiology*, *426*, 110874. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110874

Matura, M., Sköld, M., Börje, A., Andersen, K. E., Bruze, M., Frosch, P., Goossens, A., Johansen, J. D., Svedman, C., White, I. R., & Karlberg, A. T. (2005). Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis*, *52*(6), 320-328. https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00605.x

Miguel, M. G. (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, *15*(12), 9252-9287. https://doi.org/10.3390/molecules15129252

Moghaddam, M., & Mehdizadeh, L. (2017). Chemistry of Essential Oils and Factors Influencing Their Constituents. *Soft Chemistry and Food Fermentation*, *3*, 379-419. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811412-4.00013-8

Moroz, O., Kravchenko, V., & Zholos, A. (2026). Constituents of essential oils as modulators of TRP channels: Focus on cognitive functions, neurodegenerative, and psychological diseases. *Journal of Pharmacological Sciences*, *160 1*(1), 69-80. https://doi.org/10.1016/j.jphs.2025.11.007

Möller, H. J., Volz, H. P., Dienel, A., Schläfke, S., & Kasper, S. (2019). Efficacy of Silexan in subthreshold anxiety: meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(2), 183-193. https://doi.org/10.1007/s00406-017-0852-4

Oz, M., Lozon, Y., Sultan, A., Yang, K., & Galadari, S. (2015). Effects of monoterpenes on ion channels of excitable cells. *Pharmacology & Therapeutics*, *152*, 83-97. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.006

Park, K.-R., Nam, D., Yun, H.-M., Lee, S.-G., Jang, H.-J., Sethi, G., Cho, S. K., & Ahn, K. S. (2011). β-Caryophyllene oxide inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of PI3K/AKT/mTOR/S6K1 pathways and ROS-mediated MAPKs activation. *Cancer Letters*, *312*(2), 178-188. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.08.001

Peixoto, L., Rosalen, P., Ferreira, G., Freires, I., De Carvalho, F., Castellano, L., & De Castro, R. (2016). Antifungal activity, mode of action and anti-biofilm effects of Laurus nobilis Linnaeus essential oil against Candida spp. *Archives of Oral Biology*, *73*, 179-185. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.10.013

Petitjean, H., Héberlé, E., Hilfiger, L., Łapieś, O., Rodrigue, G., & Charlet, A. (2022). TRP channels and monoterpenes: Past and current leads on analgesic properties. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *15*, 945450. https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.945450

Poma, P., Labbozzetta, M., Ramarosandratana, A. V., Rosselli, S., Tutone, M., Sajeva, M., & Notarbartolo, M. (2021). In Vitro Modulation of P-Glycoprotein Activity by Euphorbia intisy Essential Oil on Acute Myeloid Leukemia Cell Line HL-60R. *Pharmaceuticals (Basel)*, *14*(2), 111. https://doi.org/10.3390/ph14020111

Sadgrove, N., Padilla-González, G., & Phumthum, M. (2022). Fundamental Chemistry of Essential Oils and Volatile Organic Compounds, Methods of Analysis and Authentication. *Plants*, *11*(6), 789. https://doi.org/10.3390/plants11060789

Sadgrove, N. J., & Jones, G. L. (2019). From petri dish to patient: bioavailability estimation and mechanism of action for antimicrobial and immunomodulatory natural products. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 2470. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02470

Saini, D., Chaudhary, P., Chaudhary, J., Kaur, H., Verma, G. K., Roy, P., Mirza-Shariff, A. A., & Prasad, R. (2024). Molecular mechanisms of antiproliferative and pro-apoptotic effects of essential oil active constituents in MCF7 and T24 cancer cell lines: in vitro insights and in silico modelling of proapoptotic gene product-compound interactions. *Apoptosis*, *30*(3-4), 805-825. https://doi.org/10.1007/s10495-024-02065-x

Scuteri, D., Hamamura, K., Sakurada, T., Watanabe, C., Sakurada, S., Morrone, L., Rombolà, L., Tonin, P., Bagetta, G., & Corasaniti, M. (2021). Efficacy of Essential Oils in Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Evidence. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 640128. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.640128

Silva Santos, D. D., Pantoja, L., Moraes, J. J. D. S., De Jesus Barros Dos Santos, E., Kumar, R., Lima, M. M., De Souza Vilhena, K. D. S., De Jesus Chaves, A., Da Conceição, B. C., Barbosa, M., Cardoso, E., Maia, C., Fontes-Júnior, E., & De Oliveira, M. (2026). Integrated scientometric mapping and chemometric profiling of Siparuna guianensis essential oil: chemical variability, antioxidant and biological activity. *Phytochemistry Reviews*, *25*(7), 5405-5446. https://doi.org/10.1007/s11101-026-10282-2

Sindle, A., & Martin, K. (2020). Art of Prevention: Essential Oils - Natural Products Not Necessarily Safe. *International Journal of Women's Dermatology*, *7*(3), 304-308. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.10.013

Spigarelli, R., Valerii, M., Bernacchi, A., Dussias, N., Mbirki, L., & Spisni, E. (2026). Essential Oils as a Source of Anticancer Molecules: Critical Assessment of Current Evidence and Methodological Limitations—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *27*(10), 4379. https://doi.org/10.3390/ijms27104379

Takaishi, M., Fujita, F., Uchida, K., Yamamoto, S., Sawada Shimizu, M., Hatai Uotsu, C., Shimizu, M., & Tominaga, M. (2012). 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist

of human TRPA1. *Molecular Pain*, *8*, 86. https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-86

Touati, A., Mairi, A., Ibrahim, N., & Idres, T. (2025). Essential Oils for Biofilm Control: Mechanisms, Synergies, and Translational Challenges in the Era of Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*, *14*(5), 503. https://doi.org/10.3390/antibiotics14050503

Turina, A., Clop, E., & Perillo, M. (2024). Natural terpenes II. Concentration-dependent profile of effects on dynamic organization of biological and model membranes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *745*, 151179. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.151179

Yang, H., Huang, X., Yang, M., Zhang, X., Tang, F., Gao, B., Gong, M., Liang, Y.-H., Liu, Y., Qian, X., & Li, H. (2024). Advanced analytical techniques for authenticity identification and quality evaluation in Essential oils: A review. *Food Chemistry*, *451*, 139340. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.139340

Yap, P. S., Yiap, B. C., Ping, H. C., & Lim, S. H. (2014). Essential oils, a new horizon in combating bacterial antibiotic resistance. *Open Microbiology Journal*, *8*, 6-14. https://doi.org/10.2174/1874285801408010006

Yap, W. S., Dolzhenko, A. V., Jalal, Z., Hadi, M. A., & Khan, T. M. (2019). Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Scientific Reports*, *9*(1), 18042. https://doi.org/10.1038/s41598-019-54529-9

Ye, X., & Ju, X. (2025). Natural products targeting ferroptosis in cancer: molecular mechanisms and applications. *Frontiers in Oncology*, *15*, 1588668. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1588668

Zehetner, P., Höferl, M., & Buchbauer, G. (2019). Essential oil components and cytochrome P450 enzymes: a review.

Flavour and Fragrance Journal, *34*(4), 223-240. https://doi.org/10.1002/ffj.3496

Zhang, Q., Liu, J., Duan, H., Li, R., Peng, W., & Wu, C. (2021). Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress. *Journal of Advanced Research*, *34*, 43-63. https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.06.023

Zhao, Q., Zhu, L.-Y., Wang, S.-N., Gao, Y., & Jin, F. (2022). Molecular mechanism of the anti-inflammatory effects of plant essential oils: A systematic review. *Journal of Ethnopharmacology*, *301*, 115829. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115829

Zhelev, G., & Stoyanova, P. (2026). Essential oils as adjuvants to antibiotics: A potential strategy against antimicrobial resistance? *Bulgarian One Health Journal*, 405. https://doi.org/10.59496/20261puh2

Zhu, Y., Xia, L., Guo, H.-Z., Lin, X., Ban, J.-F., Bai, M., & Hao, W. (2026). Anti-inflammatory and analgesic activities of fingered citron (Citrus medica var. Sarcodactylus) fruit essential oil and its multi-target mechanism of action based on network pharmacology. *Fitoterapia*, *190*, 107136. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2026.107136

BÖLÜM 3

YAŞLILARDA ANTİKOLİNERJİK YÜKÜN AZALTILMASI: BİLİŞSEL SONUÇLAR

VEYSEL BASKIN[1]

Giriş

Yaşlı bir hastada tedaviden beklenen yarar, hastalık belirtilerinin giderilmesiyle sınırlı değildir; günlük yaşamını sürdürebilmesi ve bağımsızlığını koruması da önem taşır. Birden fazla kronik hastalığın varlığı çoğu zaman çok sayıda ilacın birlikte kullanılmasını gerektirir. Bu ilaçlar tek tek uygun endikasyonlarla verilmiş olsa da toplam etkileri hasta için ek bir yük oluşturabilir. Antikolinerjik yük, bu açıdan özellikle dikkat edilmesi gereken bir sorundur. Yalnızca antimuskarinik ilaçlar değil, bazı antidepresanlar ve antihistaminikler de bu yüke katkıda bulunur. Dolayısıyla ilaç değerlendirmesinde reçetenin tamamı gözden geçirilmelidir (Boustani & ark., 2008, s. 311).

Antikolinerjik ilaç kullanımı ile bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, bu ilaçların demansa neden olduğunu ya da kesilmelerinin bilişi düzelteceğini tek başına kanıtlamaz. Demans belirtilerinin tanıdan yıllar önce başlayabilmesi, ilacın hangi nedenle

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, ORCID: 0000-0002-1733-2621

verildiği ve hastanın eşlik eden hastalıkları bu ilişkinin yorumunu zorlaştırır. İlaç azaltma çalışmalarında ise öncelikle tedavi değişikliğinin gerçekten uygulanıp uygulanmadığına, maruziyetin ne kadar azaldığına ve hastaların ne süreyle izlendiğine bakılmalıdır (Gray & ark., 2015, s. 401; Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1).

Bu bölümde antikolinerjik ilaçların bilişsel etkileri, yükün değerlendirilmesinde kullanılan araçlar ve ilaç azaltma çalışmalarının sonuçları ele alınmaktadır. Klinik uygulamaya yönelik öneriler, gözlemsel bulgular ile müdahale çalışmalarından elde edilen kanıtlar arasındaki ayrım gözetilerek tartışılmaktadır.

Farmakolojik temel ve yaşlılıkta duyarlılık

Bu bölümde antikolinerjik etki ile esas olarak muskarinik asetilkolin reseptörlerinin blokajı kastedilmektedir. Merkezi kolinerjik sistem dikkat, öğrenme ve bellekte rol oynar. Beyne ulaşabilen antimuskarinik ilaçlar bu süreçleri etkileyerek bilişsel yakınmalara neden olabilir. Periferde ise ağız kuruluğu, bağırsak hareketlerinde yavaşlama, mesaneyi boşaltmada güçlük ve akomodasyon bozukluğu görülebilir. Bilişsel yakınmalara bu belirtilerin eşlik etmesi ilaç etkisini akla getirmelidir. Yine de her bir belirtinin başka nedenlerle de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (Boustani & ark., 2008, s. 311; Campbell & ark., 2009, s. 225).

Bir ilacın merkezi etkisi, reseptöre bağlanma gücünün yanı sıra kan-beyin bariyerini ne ölçüde geçtiğine de bağlıdır. Lipofilite, iyonizasyon, taşıyıcı sistemler, aktif metabolitler ve serbest ilaç konsantrasyonu bu süreçte belirleyicidir. Yaş ile birlikte organ işlevlerinde gelişen değişiklikler bazı ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasını yavaşlatabilir. Ancak bu etki her ilaçta ve her hastada aynı değildir. Farmakodinamik duyarlılıktaki bireysel farklılıklar da dikkate alındığında, benzer tedaviler alan iki yaşlı hastada farklı bilişsel ve işlevsel sonuçlarla karşılaşılması beklenebilir (Campbell & ark., 2009, s. 225).

Antikolinerjik ve sedatif etkiler klinikte bir arada görülebilir, ancak aynı mekanizmayı ifade etmez. Bir hastanın gündüz uyuklaması veya sorulara yavaş yanıt vermesi yalnızca antimuskarinik etkiye bağlanamaz. Ayrıca antikolinerjik bir ilacın sedatif özellik taşıyan başka bir ilaçla değiştirilmesi, yük puanını düşürse bile hastanın işlevlerini olumsuz etkilemeye devam edebilir. Bu nedenle reçete değerlendirilirken sedatif etki de hesaba katılmalıdır (Hilmer & ark., 2007, s. 781).

İlaca bağlı bir yakınmanın yeni bir hastalık olarak yorumlanması, ikinci bir ilacın başlanmasına ve reçeteleme kaskadına yol açabilir. Kolinesteraz inhibitörü kullanan hastalarda gelişen üriner yakınmalar için antikolinerjik tedavi eklenmesi bunun bilinen örneklerindendir. Üstelik bu iki ilaç grubu farmakolojik olarak karşıt etkilere sahiptir. Yeni bir belirti ortaya çıktığında, yakın zamanda başlanan ilaçlar ve doz değişiklikleri ile belirtinin başlangıcı arasındaki zaman ilişkisi araştırılmalıdır (Gill & ark., 2005, s. 808).

Antikolinerjik yükün ölçülmesi

Antikolinerjik yük ölçekleri, birden fazla ilacın kullanıldığı tedavilerde olası riski fark etmeyi kolaylaştırır. Ancak hesaplanan puan, beyindeki reseptör işgalinin ya da hastanın demans geliştirme olasılığının doğrudan ölçümü değildir. Ölçeklerin geliştirilmesinde uzman görüşleri, reseptör bağlanma verileri, serum antikolinerjik aktivitesi ve bildirilen advers etkilerden farklı ölçülerde yararlanılmıştır. Bu nedenle kullanılan ölçeğe göre aynı ilaç farklı puan alabilir ve aynı hastanın yük düzeyi farklı değerlendirilebilir (Lisibach & ark., 2021, s. 147).

Antikolinerjik Bilişsel Yük ölçeği (Anticholinergic Cognitive Burden, ACB), ilaçları bilişsel etkilerle ilişkili antikolinerjik özelliklerine göre sınıflandırır. Genellikle 0–3 arasında verilen ilaç puanları toplanarak toplam yük hesaplanır.

Sınıflandırmada olası antikolinerjik aktivite ile klinik kanıtı daha güçlü olan aktivite birbirinden ayrılır. Antikolinerjik Risk Ölçeği (Anticholinergic Risk Scale, ARS) ise merkezi ve periferik advers etkileri birlikte değerlendirir. Her iki araç da taramada kullanılabilir; buna karşın puanların toplamı, ilaçların biyolojik etkilerinin aynı oranda arttığı anlamına gelmez (Boustani & ark., 2008, s. 311; Rudolph & ark., 2008, s. 508).

İlaç Yükü İndeksi (Drug Burden Index, DBI), antikolinerjik ve sedatif ilaçların günlük dozlarını hesaba katar. Her ilaç için aşağıdaki değer hesaplanır ve bu değerler toplanır:

$$D/(\delta + D)$$

Formülde D günlük dozu, δ ise uygulamada önerilen en düşük günlük dozla yaklaşık olarak temsil edilen referans değeri gösterir. Böylece doz azaltıldığında yükteki değişim izlenebilir. Bununla birlikte sonuç, hesaba katılan ilaçlara ve seçilen referans dozlara bağlıdır. DBI hem sedatif hem de antikolinerjik bileşen içerdiğinden, toplam puan yalnızca antikolinerjik etki olarak yorumlanmamalıdır (Hilmer & ark., 2007, s. 781).

Tablo 1. Sık kullanılan yük ölçümlerinin karşılaştırılması

Araç	**Temel yaklaşım**	**Kullanımda dikkat edilecek nokta**
ACB	Bilişsel etki odaklı ilaç derecelendirmesi	Standart toplam puan doz ve süreyi doğrudan içermez
ARS	Merkezi ve periferik advers etki riski	ACB ile ilaç listesi ve puanları aynı değildir
DBI	Antikolinerjik ve sedatif ilaçlar için doza dayalı yük	Sedatif bileşen ayrılmadan antikolinerjik yük olarak sunulmamalıdır
Kümülatif standart doz	Belirli zaman aralığında doz ve sürenin birleştirilmesi	Güncel reçete puanından farklı bir maruziyet ölçüsüdür

Kaynak: (Boustani & ark., 2008, s. 311; Gray & ark., 2015, s. 401; Hilmer & ark., 2007, s. 781; Rudolph & ark., 2008, s. 508) çalışmalarından derlenmiştir.

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden; ARS: Anticholinergic Risk Scale; DBI: Drug Burden Index.

Vennard ve arkadaşlarının 2026 tarihli sistematik derlemesi, ölçekler arasındaki farklılığın boyutunu ortaya koymaktadır. İncelenen 21 ölçekte ilaç sayısı 27 ile 217 arasında değişmiş; yüksek potensli ilaçların %74'ü ölçekler arasında farklı puanlanmıştır. Derlemede evrensel bir altın standart belirlenememiştir (Vennard & ark., 2026, s. 1771). Bu çeşitlilik nedeniyle klinik izlemde aynı ölçeğin aynı sürümünü kullanmak, düzenli ilaçlarla gerektiğinde alınanları ayırmak ve kullanım sıklığını kaydetmek yararlıdır. Bir ilacın ölçek listesinde bulunmaması da tek başına risksiz olduğunu göstermez.

Bilişsel sonuçlara ilişkin gözlemsel kanıtlar

Uzun süreli maruziyete ilişkin önemli verilerden biri Gray ve arkadaşlarının prospektif kohort çalışmasında gösterilmektedir. Başlangıçta demansı olmayan 65 yaş ve üzerindeki 3434 kişinin önceki on yıllık güçlü antikolinerjik kullanımı, standart günlük dozlar üzerinden hesaplanmıştır. Prodromal belirtiler nedeniyle

başlanmış olabilecek tedavilerin etkisini azaltmak amacıyla son on iki aylık kullanım değerlendirme dışında tutulmuştur. Ortalama 7,3 yıllık izlemde 797 kişide demans gelişmiş, en yüksek maruziyet grubunda, kullanmayanlara göre düzeltilmiş hazard oranı 1,54 bulunmuştur (%95 güven aralığı 1,21–1,96). Bu sonuç, kümülatif maruziyet arttıkça demans riskinin de artabileceğine işaret etmektedir (Gray & ark., 2015, s. 401).

Coupland ve arkadaşları, 58.769 demans olgusunu 225.574 kontrolle karşılaştırdıkları iç içe olgu-kontrol çalışmasında benzer bir ilişki bildirmiştir. En yüksek toplam maruziyet kategorisinde düzeltilmiş odds oranı 1,49'dur (%95 güven aralığı 1,44–1,54). Ancak ilişkinin ilaç gruplarına göre değişmesi, bütün antikolinerjik ilaçların aynı risk düzeyinde kabul edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Çalışma, özellikle orta yaş ve sonrasında uzun süreli kullanımların gözden geçirilmesi için gerekçe sunmaktadır (Coupland & ark., 2019, s. 1084).

Mesane antimuskariniklerini inceleyen Iyen ve arkadaşları, 55 yaş ve üzerindeki 170.742 demans olgusu ile 804.385 kontrolün verilerini değerlendirmiştir. Demansla en güçlü ilişki oksibutinin hidroklorür, solifenasin süksinat ve tolterodin tartrat kullanımlarında görülmüştür. İlaçlar arasındaki bu farklılık, aşırı aktif mesane tedavisinde uzun dönem bilişsel riskin de seçim sürecine dahil edilmesini desteklemektedir. Alternatif tedaviler değerlendirilirken gözlemsel verilerin nedenselliği kesinleştirmediği de dikkate alınmalıdır (Iyen & ark., 2024, s. 1).

Pourhadi ve arkadaşlarının 2025 tarihli çalışması, karşılaştırma grubunun seçiminin sonuçları nasıl değiştirebildiğini göstermektedir. Mesane antikolinerjiklerini kullananlarda, kullanmayanlara göre demans için insidans hız oranı 1,44 bulunmuştur (%95 güven aralığı 1,40–1,48). Buna karşılık yeni kullanıcılar arasında mirabegronla yapılan karşılaştırmada oran 0,82'dir (%95 güven aralığı 0,74–0,92). Bu analizde

antikolinerjiklerle risk artışı görülmemiştir. Dolayısıyla ilaç kullanmayanlarla yapılan karşılaştırmanın, aynı yakınma için başka bir tedavi alanlarla yapılan karşılaştırmadan farklı sonuç verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Pourhadi & ark., 2025, s. 1).

Bu çalışmalar antikolinerjik maruziyetin önemsenmesi gerektiğini gösterse de gözlenen ilişkinin ne kadarının doğrudan ilaç etkisinden kaynaklandığını açıklamak kolay değildir. Depresyon, uyku bozukluğu ve üriner yakınmalar hem tedavi başlanmasına yol açabilir hem de demans tanısından önce görülebilir. Ayrıca reçete kayıtları gerçek kullanımı tam olarak yansıtmayabilir ve reçetesiz ürünleri içermeyebilir. Doz-yanıt ilişkisinin gösterilmesi ve tanıya yakın dönemdeki kullanımın analizden çıkarılması bu sorunları azaltır, ancak bütünüyle ortadan kaldırmaz (Coupland & ark., 2019, s. 1084; Gray & ark., 2015, s. 401; Iyen & ark., 2024, s. 1; Pourhadi & ark., 2025, s. 1).

İlaç azaltma çalışmalarından elde edilen bulgular

Deprescribing, uygun olmayan veya beklenen yararı olası zararının gerisinde kalan tedavilerin sağlık profesyoneli gözetiminde azaltılması ya da kesilmesidir. Bu süreçte hastanın tedaviden ne beklediği, mevcut belirtilerinin kontrolü ve ilacın bırakılmasıyla yaşanabilecek sorunlar birlikte ele alınır (Reeve & ark., 2015, s. 1254). Antikolinerjik ilaçlarla yapılan çalışmaları yorumlarken de önerilen değişikliğin uygulanıp uygulanmadığı, maruziyetin azalıp azalmadığı ve bunun hastaya bir yarar sağlayıp sağlamadığı ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Kısa süreli randomize çalışmalar

Kersten ve arkadaşları, 22 bakım evinde yaşayan ve Antikolinerjik İlaç Ölçeği (ADS) puanı en az 3 olan 87 yaşlı bireyde ilaç azaltmanın bilişsel etkilerini araştırmıştır. Eczacı öncülüğündeki multidisipliner değerlendirme sonrasında müdahale grubunun

ortanca ADS puanı iki birim azalırken kontrol grubunda değişmemiştir. Sekiz hafta sonunda ise hemen hatırlama, gecikmiş hatırlama, sözcük tanıma ve genel bilişsel işlev bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Serum antikolinerjik aktivitesi ve tükürük akış hızında da anlamlı değişiklik görülmemiştir. Yük puanının düşmesine rağmen bu ölçümlerin değişmemesi, ölçek puanıyla klinik yanıtın her zaman örtüşmeyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte küçük örneklem ve kısa izlem, uzun dönemde ortaya çıkabilecek bir yarar hakkında karar vermeye elverişli değildir (Kersten & ark., 2013, s. 271).

Moga ve arkadaşlarının çalışması, hasta katılımını içeren eczacı-hekim iş birliğinin reçete uygunluğuna katkısını değerlendirmiştir. En az bir antikolinerjik ilaç kullanan 50 kişinin katıldığı sekiz haftalık randomize çalışmada ilaç kesme, doz azaltma veya daha düşük antikolinerjik etkili bir tedaviye geçme önerileri hastalarla görüşülmüştür. Başlangıçtaki bilişsel durum için düzeltme yapıldığında, müdahale grubunda İlaç Uygunluk İndeksi (MAI) puanı kontrol grubuna göre daha fazla azalmıştır (3,6'ya karşı 1,0 puan; p=0,04). ADS puanındaki azalma da müdahale lehinedir (1,0'a karşı 0,2 puan; p=0,03). Bu bulgular, hastanın tercihlerini gözeten hedefli bir değerlendirmenin uygunsuz antikolinerjik kullanımını azaltabileceğini göstermektedir. Çalışmada bilişsel işlevlerin zaman içindeki değişimi ölçülmediği için sonuçlardan bilişsel iyileşme ya da demans riskinde azalma çıkarılamaz. Tedavi değişikliklerinin uzun süre korunup korunamadığı da bu kısa izlemle belirlenememiştir (Moga & ark., 2017, s. 1).

2023 tarihli Cochrane derlemesinde, toplam 299 katılımcıyı içeren üç randomize çalışmanın sonuçları bir araya getirilmiştir. Çalışmaların kısa sürmesi, farklı bilişsel testler kullanması ve tutarsız sonuçlar vermesi nedeniyle kanıt kesinliği çok düşük bulunmuştur. Bazı testlerde olumlu sonuçlar görülse de mevcut veriler, antikolinerjik ilaçların azaltılmasının bilişi iyileştirdiği

görüşünü desteklemek veya reddetmek için yeterli değildir. İlaç azaltma sürecinin istenmeyen etkileri konusunda da veri eksikliği bulunmaktadır (Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1).

Kırılganlık ve gerçek yaşam uygulaması

İlaç değerlendirmesinin günlük uygulamada tedavi değişikliğine dönüşmesi her zaman kolay değildir. Jamieson ve arkadaşlarının toplumda yaşayan 363 yaşlı bireyle yürüttüğü randomize çalışmada katılımcılar, interRAI verilerinden hesaplanan kırılganlık indeksine göre sınıflandırılmıştır. Eczacıların aile hekimlerine ilettiği ilaç azaltma önerileri, altı ay sonunda olağan bakıma göre üstünlük sağlamamıştır. DBI'de en az 0,5 puan azalma müdahale grubunda %12,2, kontrol grubunda %12,7 oranında görülmüştür. Kırılganlık alt gruplarında da anlamlı üstünlük saptanmamıştır. Yüksek kırılganlık grubunun küçük olması, bu gruba ilişkin yorumları sınırlandırmaktadır. Tıbbi kayıtlara erişim, hekimlerle iş birliği ve önerilerin uygulanmasını izleme konusundaki güçlükler sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak çalışma, başarısızlığın hangi uygulama unsuruna bağlı olduğunu kesin olarak ayırt edememektedir (Jamieson & ark., 2023, s. 1692).

Mohammed ve arkadaşları ise hastaneye yatırılan 222 yaşlı hastanın ilaçlarını retrospektif olarak incelemiştir. Hastanede yaşamını yitiren yedi kişi dışlandıktan sonra taburculuk analizleri 215 hasta üzerinden yapılmıştır. Kırılganlık İndeksi'ne göre kırılgan olanlarda ACB ile belirlenen antikolinerjik maruziyetin düzeltilmiş odds oranı, kırılgan olmayanlara kıyasla yatışta 5,16 (%95 güven aralığı 1,57–16,97), taburculukta 5,73'tür (%95 güven aralığı 1,66–19,70). Yatış boyunca ACB, ABC ve ARS puanları azalmış, DBI'de ise anlamlı azalma görülmemiştir. Bulgular, kırılgan hastaların ilaç değerlendirmesinde öncelikli ele alınmasını desteklemektedir. Bununla birlikte gözlemsel tasarım, puan azalmasını belirli bir müdahaleye bağlamaya veya bilişsel ve işlevsel yarar olarak

yorumlamaya izin vermez (Mohammed & ark., 2024, s. 1). Jamieson çalışmasıyla birlikte düşünüldüğünde, riskli hastayı belirlemek kadar önerilen değişikliği uygulamak ve izlemek de önem kazanmaktadır.

Tablo 2. Yaşlılarda antikolinerjik ilaç yükü ve ilaç azaltma çalışmalarının temel bulguları

Çalışma	**Örneklem**	**Kapsam**	**Sonuç**
Kersten & ark. (2013, s. 271)	87 bakım evi sakini	Randomize kontrollü çalışma; 8 hafta. Multidisipliner ilaç değerlen-dirmesi; ADS ve bilişsel testler	Ortanca ADS müdahale grubunda 2 puan azaldı. Bilişsel testlerde anlamlı üstünlük gösterilemedi
Moga & ark. (2017, s. 1)	50 yaşlı birey	Randomize kontrollü çalışma; 8 hafta. Hasta merkezli ilaç düzenlemesi; ilaç uygunluğu ve ADS	İlaç uygunluğu ve ADS puanları iyileşti. Bilişsel işlevlerdeki değişim değerlendirilmedi
Taylor-Rowan & ark. (2023, s. 1)	3 randomize çalışma; toplam 299 katılımcı	Cochrane sistematik derlemesi. Antikolinerjik ilaç azaltmanın bilişsel sonuçları	Bilişsel yarara ilişkin kanıt kesinliği çok düşük; yararı desteklemek veya dışlamak için veriler yetersiz
Jamieson & ark. (2023, s. 1692)	Toplumda yaşayan 363 yaşlı birey	Kırılganlığa göre tabaka-landırılmış pragmatik randomize çalışma; 6 ay. Eczacı önerileri ve DBI değişimi	DBI'de ≥0,5 puan azalma: müdahale %12,2; kontrol %12,7. Kırılganlık alt gruplarında da üstünlük gösterilemedi

Çalışma	Örneklem	Kapsam	Sonuç
Mohammed & ark. (2024, s. 1)	Yatışta 222; taburculuk analizinde 215 yaşlı hasta	Retrospektif gözlemsel çalışma. Yatış ve taburculukta dört yük ölçeği; kırılganlık değerlen-dirmesi	Kırılganlık, ACB ile belirlenen maruziyetle ilişkiliydi. ACB, ABC ve ARS azaldı; DBI anlamlı değişmedi. Müdahale etkinliği araştırılmadı

Kaynak: (Jamieson & ark., 2023, s. 1692; Kersten & ark., 2013, s. 271; Moga & ark., 2017, s. 1; Mohammed & ark., 2024, s. 1; Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1) çalışmalarından derlenmiştir.

ACB: Antikolinerjik Bilişsel Yük; ABC: Antikolinerjik Yük Sınıflandırması; ADS: Antikolinerjik İlaç Ölçeği; ARS: Antikolinerjik Risk Ölçeği; DBI: İlaç Yükü İndeksi. DBI, antikolinerjik ve sedatif yükü birlikte içerir.

Klinik uygulamada antikolinerjik yükün azaltılması

İlaç kullanımının doğrulanması ve önceliklerin belirlenmesi

Değerlendirmeye, hastanın gerçekte hangi ilaçları kullandığı öğrenilerek başlanmalıdır. Reçetedeki liste ile günlük kullanım her zaman örtüşmeyebilir. İlaçların dozu, kullanım süresi, verilme nedeni ve hastanın algıladığı yarar kaydedilmelidir. Gerektiğinde alınan ilaçlar ile reçetesiz uyku, alerji ve soğuk algınlığı ürünleri ayrıca sorulmalıdır. Daha önceki ilaç bırakma girişimlerinde yaşanan sorunların öğrenilmesi de yeni planı şekillendirir. Bilişsel güçlüğü olan hastalarda bu bilgiler, bakım verenin katkısıyla tamamlanabilir (Scott & ark., 2015, s. 827).

2023 AGS Beers ölçütleri, düzenli ilaç değerlendirmelerinde toplam antikolinerjik yükün dikkate alınmasını önermektedir. Özellikle birden fazla antikolinerjik ilacın birlikte kullanımı, bilişsel gerileme, deliryum, düşme ve kırık riskleri açısından gözden geçirilmelidir. Güçlü antikolinerjik özellik taşıyan antihistaminiklerin, antidepresanların ve diğer ilaçların aynı reçetede bulunması bu nedenle öncelikli bir değerlendirme gerektirir (2023

American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023, s. 2052).

STOPP/START ölçütleri, tedavinin iki yönlü incelenmesini sağlar: STOPP potansiyel olarak uygunsuz ilaçları, START ise geçerli endikasyonuna rağmen başlanmamış tedavileri belirlemeye yardımcı olur. Gereksiz ilaçlar azaltılırken yararlı tedavilerin korunması ve tedavi eksikliklerinin giderilmesi gerekir. Bu araçlardan elde edilen öneriler, hastanın yakınmaları, eşlik eden hastalıkları ve tercihleri dikkate alınarak uygulanmalıdır (2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023, s. 2052; O'Mahony & ark., 2023, s. 625).

Güncel endikasyonu bulunmayan, yararı belirsiz kalan veya advers etki oluşturduğu düşünülen ilaçlar önce ele alınabilir. Aynı etkiyi taşıyan ilaçların birlikte kullanımı ve olası reçeteleme kaskatları da araştırılmalıdır. Tedavi değişikliği hastalık kontrolünü etkileyebilecekse ilgili hekimle ortak karar verilmesi uygundur. Yük puanı bu incelemeye yol gösterir; bir ilacın kesilip kesilmeyeceği ise klinik değerlendirmeyle belirlenir (2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023, s. 2052; Gill & ark., 2005, s. 808; O'Mahony & ark., 2023, s. 625; Scott & ark., 2015, s. 827).

Kırılganlık ve hasta hedeflerine göre bireyselleştirme

Kırılgan hastalarda ilaçla ilgili kararlar, fizyolojik rezerv ve günlük yaşam işlevleri dikkate alınarak verilmelidir. Bilişsel durumun yanı sıra hareketlilik, düşmeler, beslenme, duygudurum ve sosyal destek de değerlendirmeye katılabilir. Böylece aynı antikolinerjik yük puanına sahip hastalarda farklı tedavi öncelikleri ortaya çıkabilir. Kırılganlık ile antikolinerjik maruziyet arasındaki ilişki bu yaklaşım için gerekçe sunsa da kapsamlı değerlendirmenin veya ilaç azaltmanın bilişsel yararını tek başına kanıtlamaz

(Jamieson & ark., 2023, s. 1692; Mohammed & ark., 2024, s. 1; Scott & ark., 2015, s. 827).

Tedavi değişikliğinin amacı hastayla birlikte belirlenmelidir. Bazı hastalar için gündüz daha uyanık olmak, bazıları için ağız kuruluğunun veya kabızlığın hafiflemesi daha öncelikli olabilir. Beklenen yarar konuşulurken ilacın kontrol altında tuttuğu yakınmaların yeniden başlayabileceği de açıklanmalıdır. Hastanın ve gerektiğinde bakım verenin karara katılması, izlem sırasında hangi değişikliklere dikkat edileceğinin anlaşılmasını kolaylaştırır (Reeve & ark., 2015, s. 1254; Scott & ark., 2015, s. 827).

Doz azaltma ve alternatif tedavi planı

Azaltma planı ilacın endikasyonuna, ne kadar süredir kullanıldığına ve kesilme belirtileri oluşturma olasılığına göre hazırlanmalıdır. Özellikle uzun süredir kullanılan bazı psikotrop ilaçların aniden bırakılması, kesilme belirtilerine veya hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Bu nedenle bütün antikolinerjik ilaçlar için ortak bir azaltma takvimi önerilemez. Plan yapılırken sorumlu hekim, kontrol zamanı ve izlenecek yakınmalar belirlenmeli, belirtiler tekrarlarsa nasıl hareket edileceği açıklanmalıdır. Uygun hastalarda değişikliklerin aşamalı yapılması, sonradan gelişen bir yakınmanın hangi değişiklikle ilişkili olduğunu anlamayı kolaylaştırır (Reeve & ark., 2015, s. 1254; Scott & ark., 2015, s. 827).

Antimuskarinik etki taşımayan seçenekler, uygun hastalarda tedaviye alternatif olabilir. Griebling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aşırı aktif mesanesi bulunan 65 yaş ve üzerindeki 888 hasta mirabegron veya plaseboya randomize edilmiş ve 887 hasta en az bir doz çalışma ilacı almıştır. On iki hafta sonunda MoCA puanındaki değişim bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuç mirabegronun kısa dönem bilişsel güvenliliğini destekler, ancak antimuskarinik tedaviden mirabegrona

geçişin bilişi düzelttiğini göstermez, çalışma böyle bir geçişi araştırmamıştır. Uzun dönem demans riski hakkında da bu verilerle karar verilemez. Alternatif seçimi yapılırken semptom kontrolünün yanında eşlik eden hastalıklar, ilaç etkileşimleri ve yeni tedavinin güvenlilik özellikleri değerlendirilmelidir (Griebling & ark., 2020, s. 1).

Yapılan değişikliklerin taburculukta veya hekim değişikliğinde kaybolmaması gerekir. İlaçların neden azaltıldığı ya da kesildiği ve izlemi kimin yürüteceği açıkça aktarılmalıdır. Hastaya güncel ilaç listesinin verilmesi, eski tedavilerin kontrolsüz biçimde yeniden başlanmasını önlemeye yardımcı olur. Önerinin uygulanıp uygulanmadığının, uygulanmadıysa nedeninin kaydedilmesi de sonraki değerlendirmeleri kolaylaştırır (Jamieson & ark., 2023, s. 1692; Scott & ark., 2015, s. 827).

Bilişsel ve klinik sonuçların izlenmesi

İzlemde hem ilaç kullanımındaki değişim hem de hastanın buna verdiği yanıt kaydedilmelidir. Başlangıçtaki ilaç listesi, dozlar ve yük puanı sonraki değerlendirmelere temel oluşturur. Aynı ölçek ve sürümle yapılan ölçümler daha sağlıklı karşılaştırma sağlar. Yeni ilaçların eklenmesi, kesilenlerin yeniden başlanması veya gerektiğinde kullanılan ilaçların daha sık alınması da hesaba katılmalıdır. Bilişsel değerlendirme ise hastanın başlangıçtaki işlevleri ve yakınmalarıyla birlikte yorumlanmalıdır (Jamieson & ark., 2023, s. 1692; Kersten & ark., 2013, s. 271; Lisibach & ark., 2021, s. 147; Moga & ark., 2017, s. 1; Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1).

Bilişsel tarama testleri dikkat ve yürütücü işlevlerdeki küçük değişiklikleri her zaman göstermeyebilir. Öte yandan bir test puanındaki yükselme, doğrudan ilaç azaltmanın sonucu olmayabilir. Akut hastalığın düzelmesi, deliryumun gerilemesi, uyku düzeninin veya ağrı kontrolünün iyileşmesi de test performansını etkiler. Bu

nedenle puan değişiklikleri, günlük işlevler ve hasta ile bakım verenin gözlemleriyle birlikte değerlendirilmelidir (2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023, s. 2052; Campbell & ark., 2009, s. 225; Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1).

Klinik izlem, yük puanının ötesinde hastanın nasıl hissettiğini ve günlük yaşamını nasıl sürdürdüğünü de kapsamalıdır. Semptom kontrolü, kesilme belirtileri, düşmeler, gündüz uyanıklığı ve yaşam kalitesi bu açıdan önemlidir. Bilişsel testler değişmese bile rahatsız edici advers etkilerin hafiflemesi anlamlı bir kazanım olabilir. Buna karşılık tedavi edilen hastalığın belirtileri kötüleşiyorsa plan yeniden ele alınmalıdır. Kontrol aralıkları, kullanılan ilaca, azaltma hızına ve hastanın durumuna göre belirlenir (Reeve & ark., 2015, s. 1254; Scott & ark., 2015, s. 827).

Kanıtların sınırları ve araştırma gereksinimleri

Antikolinerjik ilaç azaltma çalışmalarını karşılaştırmak, örneklem büyüklükleri, izlem süreleri ve kullanılan ölçekler arasındaki farklılıklar nedeniyle güçtür. Bir önerinin verilmiş olması da uygulandığı anlamına gelmez. Üstelik başlangıçta yapılan değişiklik zaman içinde korunmayabilir. Müdahale grubunda yeterli maruziyet azalması sağlanmadığında bilişsel yararın değerlendirilmesi zorlaşır. Bu nedenle yeni çalışmalarda ana analizlerin yanında önerilerin ne ölçüde kabul edildiği, uygulandığı ve sürdürüldüğü de raporlanmalıdır (Jamieson & ark., 2023, s. 1692; Kersten & ark., 2013, s. 271; Moga & ark., 2017, s. 1; Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1).

Daha uzun izlem gereksinimine yanıt vermek üzere hazırlanan R2D2 çalışmasının protokolü Campbell ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Protokolde, 65 yaş ve üzerindeki 344 katılımcıda eczacı destekli ilaç azaltma yaklaşımının olağan bakımla karşılaştırılması planlanmıştır. Aile hekimi düzeyinde küme randomizasyonu öngörülen çalışmada, iki yıl boyunca bellek, dil ve

yürütücü işlevler ile ağrı, depresyon, anksiyete, uyku ve yaşam kalitesinin izlenmesi amaçlanmıştır. Böylece bilişsel değişikliklerin semptom kontrolüyle birlikte değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Demans tanılı bireylerin dışlanması da sonuçların bu hasta grubuna genellenmesini sınırlamaktadır. Ayrıca bilişsel performansta olası bir iyileşme, tek başına demansın önlendiği anlamına gelmemektedir (Campbell & ark., 2024, s. 1).

Gelecekteki araştırmalarda başlangıç bilişsel durumu ve kırılganlık düzeyi önceden belirlenmiş alt gruplar halinde incelenebilir. İlaç sınıfı, doz ve kullanım süresinin ayrıntılı kaydı, hangi hastanın hangi değişiklikten yararlanabileceğini anlamaya katkı sağlayacaktır (Jamieson & ark., 2023, s. 1692; Lisibach & ark., 2021, s. 147; Mohammed & ark., 2024, s. 1; Taylor-Rowan & ark., 2023, s. 1). Türkiye'de yürütülecek çalışmalarda reçetesiz ürünlerin de sorgulanması, ölçek listelerinin yerel ilaçlarla eşleştirilmesi ve taburculukta yapılan değişikliklerin sonraki aylarda korunup korunmadığının izlenmesi, klinik uygulama açısından yararlı olabilir.

Sonuç

Yaşlı hastalarda antikolinerjik yükün gözden geçirilmesi, tedavinin yararını korurken ilaca bağlı sorunları azaltmak için bir fırsattır. Uzun süreli kullanım ile bilişsel bozulma ve demans arasındaki ilişki bu değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır. Bununla birlikte ilaç azaltmanın bilişsel işlevleri hangi hastalarda, ne ölçüde ve ne kadar sürede iyileştirdiği henüz yeterince bilinmemektedir. Klinik kararlar bu belirsizlik dikkate alınarak, hastanın mevcut gereksinimleri ve ulaşılabilir hedefler üzerinden verilmelidir.

Uygulamada başlangıç noktası, hastanın kullandığı bütün ilaçları öğrenmek ve her birinin bugün hala gerekli olup olmadığını değerlendirmektir. Yük ölçekleri bu değerlendirmeye yardımcı olur. Kırılganlık, bilişsel durum, günlük işlevler ve hasta tercihleri ise

kararın yönünü belirler. Doz azaltma, ilaç kesme veya başka bir tedaviye geçme planı, belirtilerin kontrolünü gözetmeli ve izlem sorumluluğunu açıkça tanımlamalıdır. Hekim, eczacı, hasta ve bakım veren arasındaki iletişim, değişikliklerin uygulanmasını ve sürdürülmesini kolaylaştırır.

Tedavinin sonucu, puanlardaki düşüş kadar hastanın günlük yaşamındaki değişimle de değerlendirilmelidir. Advers etkilerin azalması, işlevlerin korunması ve hastanın kendini daha iyi hissetmesi klinik açıdan değerlidir. Daha uzun süreli araştırmalar bilişsel yararın sınırlarını açıklığa kavuşturana kadar temel yaklaşım, gereksiz ilaç maruziyetini azaltmak ve yaşlı bireyin bağımsızlığını destekleyen bir tedavi düzenini sürdürmektir.

Kaynakça/References

Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., & Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health, 4*(3), 311–320. https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311

Campbell, N., Boustani, M., Limbil, T., Ott, C., Fox, C., Maidment, I., Schubert, C. C., Munger, S., Fick, D., Miller, D., & Gulati, R. (2009). The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clinical Interventions in Aging, 4*, 225–233. https://doi.org/10.2147/CIA.S5358

Campbell, N. L., Holden, R. J., Gao, S., Unverzagt, F. W., Lane, K. A., Carter, A., Harrington, A. B., Manoharan, S., Manoharan, N., Rosenthal, D. L., Pitts, C., Pelkey, K., Papineau, E., Lauck, D. M., Keshk, N., Alamer, K., Khalil, H., & Boustani, M. A. (2024). Deprescribing anticholinergics to preserve brain health: Reducing the risk of dementia through deprescribing (R2D2): Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials, 25*, Article 788. https://doi.org/10.1186/s13063-024-08618-4

Coupland, C. A. C., Hill, T., Dening, T., Morriss, R., Moore, M., & Hippisley-Cox, J. (2019). Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: A nested case-control study. *JAMA Internal Medicine, 179*(8), 1084–1093. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0677

Gill, S. S., Mamdani, M., Naglie, G., Streiner, D. L., Bronskill, S. E., Kopp, A., Shulman, K. I., Lee, P. E., & Rochon, P. A. (2005). A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Archives of Internal Medicine, 165*(7), 808–813. https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.808

Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., Hanlon, J. T., Hubbard, R., Walker, R., Yu, O., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2015). Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective cohort study. *JAMA Internal Medicine, 175*(3), 401–407. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663

Griebling, T. L., Campbell, N. L., Mangel, J., Staskin, D., Herschorn, S., Elsouda, D., & Schermer, C. R. (2020). Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatrics, 20*, Article 109. https://doi.org/10.1186/s12877-020-1474-7

Hilmer, S. N., Mager, D. E., Simonsick, E. M., Cao, Y., Ling, S. M., Windham, B. G., Harris, T. B., Hanlon, J. T., Rubin, S. M., Shorr, R. I., Bauer, D. C., & Abernethy, D. R. (2007). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of Internal Medicine, 167*(8), 781–787. https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781

Iyen, B., Coupland, C., Bell, B. G., Ashcroft, D. M., Orrell, M. W., Bishara, D., Dening, T., & Avery, A. J. (2024). Risk of dementia associated with anticholinergic drugs for overactive bladder in adults aged ≥55 years: Nested case-control study. *BMJ Medicine, 3*(1), Article e000799. https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000799

Jamieson, H., Nishtala, P. S., Bergler, H. U., Weaver, S. K., Pickering, J. W., Ailabouni, N. J., Abey-Nesbit, R., Gullery, C., Deely, J., Gee, S. B., Hilmer, S. N., & Mangin, D. (2023). Deprescribing anticholinergic and sedative drugs to reduce polypharmacy in frail older adults living in the community: A randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology: Series A, 78*(9), 1692–1700. https://doi.org/10.1093/gerona/glac249

Kersten, H., Molden, E., Tolo, I. K., Skovlund, E., Engedal, K., & Wyller, T. B. (2013). Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: A randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology: Series A, 68*(3), 271–278. https://doi.org/10.1093/gerona/gls176

Lisibach, A., Benelli, V., Ceppi, M. G., Waldner-Knogler, K., Csajka, C., & Lutters, M. (2021). Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology, 77*(2), 147–162. https://doi.org/10.1007/s00228-020-02994-x

Moga, D. C., Abner, E. L., Rigsby, D. N., Eckmann, L., Huffmyer, M., Murphy, R. R., Coy, B. B., & Jicha, G. A. (2017). Optimizing medication appropriateness in older adults: A randomized clinical interventional trial to decrease anticholinergic burden. *Alzheimer's Research & Therapy, 9*, Article 36. https://doi.org/10.1186/s13195-017-0263-9

Mohammed, M. A., Chan, A. H. Y., Wabe, N., Ali, A., Harris, L., West, S., Colaabavala, R., Aw, J., & Harrison, J. (2024). Anticholinergic burden and frailty in older inpatients: Insights from analysis of admission and discharge medicines using four anticholinergic scales. *BMC Geriatrics, 24*, Article 1022. https://doi.org/10.1186/s12877-024-05394-3

O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A. R., Denkinger, M., Beuscart, J. B., Onder, G., Gudmundsson, A., Cruz-Jentoft, A. J., Knol, W., Bahat, G., van der Velde, N., Petrovic, M., & Curtin, D. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 3. *European Geriatric Medicine, 14*(4), 625–632. https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y

Pourhadi, N., Janbek, J., Gasse, C., Laursen, T. M., Meaidi, A., Jensen-Dahm, C., & Waldemar, G. (2025). Bladder drugs and risk of dementia: Danish nationwide active comparator study. *BMJ Medicine, 4*(1), Article e001125. https://doi.org/10.1136/bmjmed-2024-001125

Reeve, E., Gnjidic, D., Long, J., & Hilmer, S. (2015). A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: Implications for future research and clinical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology, 80*(6), 1254–1268. https://doi.org/10.1111/bcp.12732

Rudolph, J. L., Salow, M. J., Angelini, M. C., & McGlinchey, R. E. (2008). The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of Internal Medicine, 168*(5), 508–513. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106

Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., Gnjidic, D., Del Mar, C. B., Roughead, E. E., Page, A., Jansen, J., & Martin, J. H. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Internal Medicine, 175*(5), 827–834. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324

Taylor-Rowan, M., Alharthi, A. A., Noel-Storr, A. H., Myint, P. K., Stewart, C., McCleery, J., & Quinn, T. J. (2023). Anticholinergic deprescribing interventions for reducing risk of cognitive decline or dementia in older adults with and without prior cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023*(12), Article CD015405. https://doi.org/10.1002/14651858.CD015405.pub2

2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society, 71*(7), 2052–2081. https://doi.org/10.1111/jgs.18372

Vennard, O., Stewart, C., Tolia, M., Soiza, R. L., & Myint, P. K. (2026). Anticholinergic medication burden scales: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society, 74*(6), 1771–1784. https://doi.org/10.1111/jgs.70352

BÖLÜM 4

KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİNDE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN HÜCRESEL SİNYAL YOLAKLARINA ETKİLERİ VE TERAPÖTİK POTANSİYELLERİ

METİN DENİZ KARAKOÇ[1]

Giriş

Kalp yetersizliği (KY), kardiyak yapının veya fonksiyonun bozulması neticesinde intrakardiyak basıncın artması veya dinlenmede ya da eforda kardiyak debinin yetersiz kalmasıyla karakterize ilerleyici klinik bir sendromdur (Diamond & DeVore, 2022: 200). Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen KY gelişiminde özellikle vücut kitle indeksi (VKİ ≥ 30 kg/m²) artışı ile tanımlanan obezite en baskın bağımsız risk faktörlerinden biridir (Aune & ark., 2016: 639). Epidemiyolojik veriler, VKİ'deki artışın KY insidansını belirgin biçimde yükselttiğini ve bu ilişkinin özellikle Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFpEF) fenotipinde, azalmış ejeksiyon kesirli kalp yetersizliğine (HFrEF) kıyasla çok daha güçlü olduğunu ortaya koymaktadır (Aune & ark., 2016: 641; Pandey ve ark., 2018: 981). Kalp ve dolaşım sistemine ait bu patofizyolojinin altında yatan nedenler arasında oksidatif stres ve inflamasyonun önemli bir rol oynadığı daha önce çeşitli deneysel çalışmalar yoluyla ortaya konulmuştur (Çakırlı ve ark., 2026: 9; Karakoç & Sekkin, 2021: 428; Karakoç & ark., 2025: 10). Obez KY hastalarında inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve olumsuz hemodinamik olaylar daha şiddetli seyretmekte ve yaşam

[1] Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D., Orcid: 0000-0003-3188-8738

kalitesinde belirgin bir kısıtlılığa yol açmaktadır (Wilk & Tymków, 2025: 484). Bu karmaşık patolojik tabloyu hedefleyen farmakoterapiler arasında Glukagon Benzeri Peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) kardiyometabolik alanda yeni bir dönüm noktası oluşturmuştur (Obokata & ark., 2017: 18). SELECT çalışmasında aşırı kilolu veya obezitesi olan kardiyovasküler hastalarda majör kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilen GLP-1 RA'ların KY üzerindeki etkileri detaylı biçimde incelenmiştir (Obokata & ark., 2017: 18). Ancak bu ajanların etkileri KY fenotipine göre belirgin farklılık sergilemektedir. Tablo 1'de gösterildiği üzere ileri evre HFrEF popülasyonunda sol ventrikül ejeksiyon kesri (LVEF) düşüklüğü olan hastalarda yürütülen FIGHT ve LIVE çalışmaları sistolik fonksiyon veya mortalite üzerinde belirgin bir yarar gösteremezken (Jorsal & ark., 2017: 71; Margulies & ark., 2016: 507); obez HFpEF popülasyonunu hedefleyen STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM ve SUMMIT çalışmalarında egzersiz toleransı ve klinik olaylarda anlamlı düzelmeler meydana geldiği bildirilmiştir (Kosiborod & ark., 2023: 1083; Packer & ark., 2025: 435). Bu farklı sonuçlar, GLP-1 RA'ların kalp ve çevre dokulardaki hücresel etki yolaklarının aydınlatılmasının önemine dikkat çekmektedir.

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinde Önemli GLP-1 RA ve Çift Agonist Klinik Çalışmaları

Çalışma ve Örneklem Sayısı (N)	İlaç ve Doz	Hedef Popülasyon	Temel Sonuçlar ve Klinik Yansıma
Margulies & ark., 2016 (FIGHT) N=300	Liraglutid 1.8 mg/gün SC	İleri HFrEF (LVEF ≤ %40), Yeni KY yatışı	Plaseboya üstünlüğü olmadığı belirlendi; KY yatışlarında artış eğilimi.
Jorsal & ark., 2017 (LIVE) N=241	Liraglutid 1.8 mg/gün SC	Kararlı kronik HFrEF (LVEF ≤ %45)	LVEF üzerinde anlamlı değişim yok; kalp hızında hafif artış ve kardiyak advers olaylar.
Kosiborod & ark., 2023 (STEP-HFpEF) N=529	Semaglutid 2.4 mg/hafta SC	HFpEF (LVEF ≥ %45), VKİ ≥ 30 kg/m², Diyabetsiz	Efor kapasitesinde düzelme ve anlamlı kilo kaybı.
Packer & ark., 2025 (SUMMIT) N=731	Tirzepatid 15 mg'a kadar/hafta SC	HFpEF (LVEF ≥ %50), VKİ ≥ 30 kg/m²	Kardiyovasküler (KV) ölüm veya kötüleşen KY olay riskinde %38 azalma

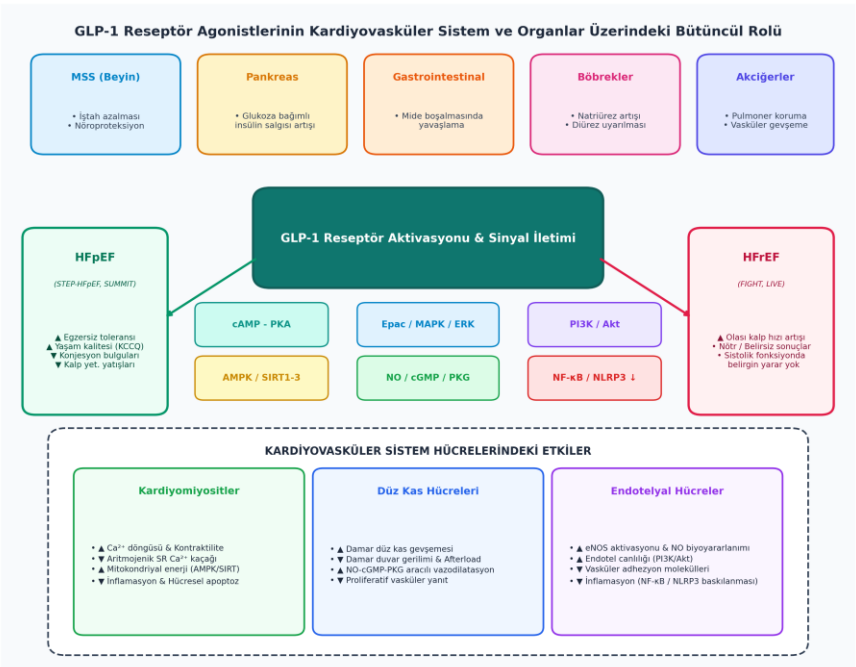
GLP-1 Reseptör Biyolojisi ve Kardiyovasküler Sinyal İletimi

GLP-1 reseptörü (GLP-1R), B sınıfı bir G proteini kenetli reseptör (GPCR) olup pankreatik β hücrelerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem, böbrekler ve kardiyovasküler dokularda eksprese edilir (Krishnan & ark., 2024: 9; Maiseyeu & ark., 2022: 2757). İnsan miyokardiyumunda reseptör yoğunluğu pankreasa kıyasla daha düşük olmakla birlikte sinoatriyal düğüm, atriyal doku, koroner endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinde GLP-1R varlığı gösterilmiştir (Maiseyeu & ark., 2022: 2754). GLP-1R uyarılması, heterotrimerik Gs proteini üzerinden adenilat siklazı (AS) aktive ederek hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini ve protein kinaz A (PKA) aktivitesini artırır (Krishnan & ark., 2024: 10). Bu birincil eksene ek olarak, hücre sağkalımını destekleyen fosfoinositid 3-kinaz / protein kinaz B (PI3K/Akt) yolağı, mitokondriyal metabolizmayı yöneten

AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) - sirtuin 1/3 (SIRT1/3) ağları ve vazodilatasyonu kolaylaştıran nitrik oksit / siklik guanozin monofosfat / protein kinaz G (NO-cGMP-PKG) kaskadı da eşzamanlı olarak devreye girer (Hsu & Tain, 2019: 681).

Böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinde yer alan GLP-1R aktivasyonu, sodyum-hidrojen değiştirici izoform 3'ün (NHE3) inhibisyonu aracılığıyla sodyum ve su geri emilimini baskılar (Pontes & ark., 2022: 349). Bu natriüretik ve diüretik etki, dolaşan intravasküler hacmi ve ventriküler ön-yükü azaltarak hemodinamik dengeye katkıda bulunur (Pontes & ark., 2022: 349). Kardiyovasküler sistem genelinde ise endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonuyla sağlanan vazodilatasyon, damar basıncının ve ventriküler ard-yükün düşürülmesine katkı sağlar (Hsu & Tain, 2019: 681) (Şekil 1).

Resim 1 GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Kardiyovasküler Hücreler ve Hedef Organlar Düzeyindeki Bütüncül Biyolojik Etkileri.



Nörohormonal Denge: Sempatik Sistem ve RAAS ile Etkileşim

Kalp yetersizliğinde kardiyak debinin azalması, kompanse edici bir yanıt olarak SSS ve RAAS kaskadının kronik aşırı aktivasyonuna yol açar (Triposkiadis & ark., 2023: 6486). Aşırı noradrenalin salınımı kardiyak β1-adrenerjik reseptörlerin desensitizasyonuna, kalsiyum aşırı yüklenmesine ve miyosit apoptozuna neden olurken; böbrekte renin salgılanmasında meydana gelen artış anjiyotensin II ve aldosteron üretimini tetikler (Triposkiadis & ark., 2023: 6486). Anjiyotensin II güçlü sistemik vazokonstriksiyon yaparak ard-yükü artırırken; aldosteron renal sodyum-su tutulumuyla konjesyonu, kardiyak fibroblast proliferasyonuyla da interstisyel fibrozisi ve miyokardiyal kasılmayı şiddetlendirir (Mercier & ark., 2014: 767)

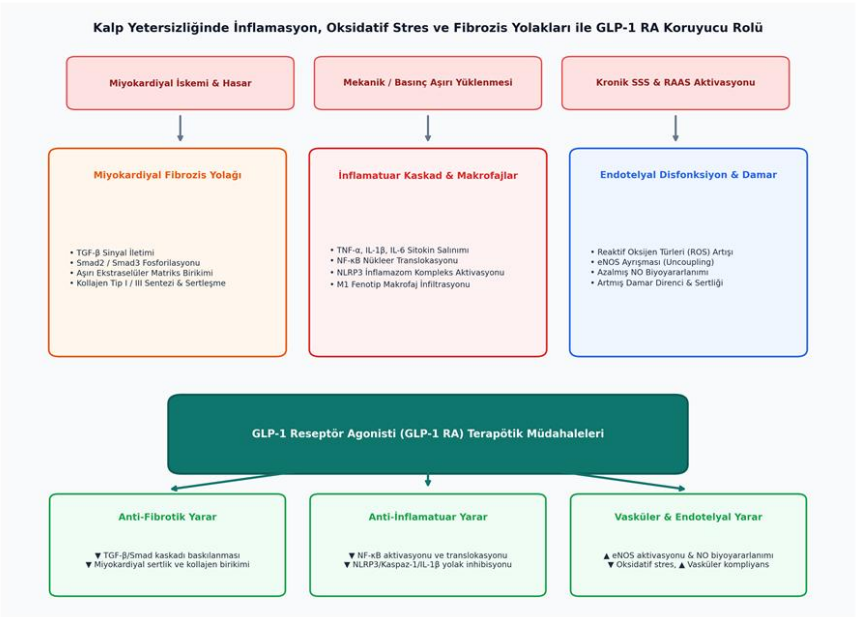
GLP-1 RA'lar doğrudan anjiyotensin dönüştürücü enzim molekülünü veya anjiyotensin reseptörlerini bloke etmemekle birlikte, üst sinyal iletim yolakları üzerinden bu nörohormonal kaskadı olumlu biçimde modüle eder. Proksimal tübüllerdeki NHE3 inhibisyonu sayesinde geleneksel RAAS blokörlerine ek natriüretik katkı sağlar ve plazma renin aktivitesinde ılımlı bir baskılanma oluşturur (Pontes & ark., 2022: 349). Sempatik sistem ekseninde ise GLP-1 uyarımı, klasik β-adrenerjik aşırı uyarımın aksine uzamsal olarak sınırlandırılmış ve mitokondriyal metabolizmayı destekleyen dengeli bir cAMP sinyali üretir (Krishnan & ark., 2024: 10; Maiseyeu & ark., 2022: 2755). Bununla birlikte, azalmış vagal tonus ve sinoatriyal düğümdeki doğrudan uyarım nedeniyle GLP-1 RA'ların istirahat kalp hızında kısmi bir artışa yol açabilmesi, sıkı hız kontrolü gerektiren ileri evre HFrEF hastalarında dikkatli olunmasını gerektirmektedir (Hennis & ark., 2024: 1373).

İnflamatuar Sinyal İletimi, Oksidatif Stres ve Kardiyak Fibrozis

Özellikle obezite ve metabolik sendrom zemininde gelişen HFpEF patofizyolojisinde koroner mikrovasküler endotel inflamasyonu ve miyokardiyal oksidatif stres temel itici güçlerdir (Wilk & Tymków, 2025: 484). İskemi, mekanik gerilme ve nörohormonal uyarılar tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-1 beta (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu süreç nükleer faktör kappa-B (NF-κB) translokasyonunu ve hücre içi NOD benzeri reseptör pirin domeni içeren 3 (NLRP3) inflamazom kompleksinin aktivasyonunu uyarır (Yu & Lee, 2016: 1517). NLRP3 inflamazomunun kaspaz-1 aracılığıyla IL-1β artışına yol açması, doku hasarını ve M1 polarizasyonlu pro-inflamatuar makrofaj infiltrasyonunu pekiştirir. Eşzamanlı olarak aktive olan transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β), kardiyak fibroblastlarda kollajen tip I/III sentezini ve ekstraselüler matriks birikimini artırarak ventrikül kompliyansını bozmaktadır (Yu & Lee, 2016: 1518).

GLP-1 RA'lar hücresel düzeyde güçlü anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-fibrotik etkinlik sergiler (Mehdi & ark., 2023). cAMP-PKA ekseni aracılığıyla NF-κB inhibitörü (IκB) proteini stabilize edilerek NF-κB'nin çekirdeğe geçişi baskılanır. Ayrıca GLP-1 sinyali mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini azaltarak NLRP3 inflamazomunun montajını ve kaspaz-1/IL-1β eksenini güçlü biçimde inhibe eder (Sehgal & ark., 2021: 43112). TGF-β ekspresyonunun ve Smad fosforilasyonunun baskılanması miyokardiyal interstisyel fibrozisi geriletirken; endotelde eNOS aktivasyonunun artırılması NO biyoyararlanımını yükselterek cGMP-PKG aracılı damar gevşemesini ve mikrovasküler perfüzyonu destekler (Hsu & Tain, 2019: 681) (Şekil 2).

Şekil 2. Kalp Yetersizliğinde İnflamasyon, Oksidatif Stres ve Fibrozis Yolakları ile GLP-1 RA Müdahalesinin Hücresel Sonuçları.



Kardiyak Kalsiyum Döngüsü ve Uyarılma-Kasılma Kenetlenmesi

Kardiyomiyositlerde elektriksel uyarılma ile mekanik kasılmanın uyumu, sitozol ile sarkoplazmik retikulum (SR) arasındaki dinamik Ca^{2+} akışına dayanmaktadır (Erhardt & ark., 2024: 15). Aksiyon potansiyeli sırasında L-tipi kalsiyum kanallarından (LTCC) giren tetikleyici Ca^{2+}, riyanodin reseptörü 2 (RyR2) üzerinden SR'den büyük miktarda kalsiyum salınımına yol açar (Khalid & ark., 2025: 13). Diyastolde ise gevşemenin gerçekleşmesi için sitozolik kalsiyumun sarkoplazmik/endoplazmik retikulum Ca^{2+}-ATPaz 2a (SERCA2a) pompası aracılığıyla SR içine geri alınması ve sodyum-kalsiyum değiştirici pompa suretiyle hücre dışına atılması gerekir. Kalp yetersizliğinde SERCA2a ekspresyonu

ve aktivitesi belirgin şekilde azalır; inhibitör protein fosfolamban defosforile kalarak pompayı daha da baskılar. Bunun sonucunda diyastolik kalsiyum geri alımı gecikir, gevşeme bozulur ve sol ventrikül dolum basınçları yükselir (He ve ark., 2021: 890). Aynı zamanda kronik hiperadrenerjik uyarım RyR2 kanallarının aşırı fosforilasyonuna neden olarak diyastolik dönemde kontrolsüz Ca^{2+} sızıntısına yol açar; bu durum hem kontraktil rezervi tüketir hem de gecikmiş artı-depolarizasyonlar (DAD) üreterek ventriküler aritmi riskini artırır (Steinberg & ark., 2023: 13).

GLP-1 RA'lar kalsiyum döngüsünü dolaylı fakat kritik metabolik ve enzimatik yolaklarla normalize eder. AMPK ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatör-1 alfa (PGC-1α) aktivasyonu yoluyla mitokondriyal adenozin trifosfat (ATP) üretimini artırarak enerjiye bağımlı SERCA2a pompa fonksiyonunu destekler. SIRT1/SIRT3 sinyal eksenini yukarı düzenleyerek SERCA2a üzerindeki oksidatif baskıyı hafifletir. Ayrıca RyR2 stabilizasyonu sağlayarak diyastolik kalsiyum kaçağını ve lokal kalsiyum salınım olaylarının (Ca^{2+} spark) sıklığını azaltır; böylece miyokardiyal kontraktiliteyi korurken aritmojenik potansiyeli de düşürür (Lin & ark., 2025: 1562).

Natriüretik Peptid Sistemi ve Entegre Terapötik Yaklaşımlar

Miyokard duvarının gerilmesine yanıt olarak atriyum ve ventriküllerden salınan atriyal natriüretik peptid ve B-tipi natriüretik peptid, natriüretik peptid reseptörü A ve cGMP-PKG ekseni üzerinden vazodilatasyon, natriürez ve anti-fibrotik koruma sağlar (Pandey, 2021: 18). Ancak kronik KY'de natriüretik peptid reseptör duyarsızlaşması ve artmış neprilisin aktivitesi nedeniyle natriüretik peptid direnci tablosu ortaya çıktığı bildirilmiştir (Zhang & ark., 2024). Neprilisin aynı zamanda GLP-1'in de yıkımından sorumlu olduğundan, sakubitril/valsartan gibi anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü tedavileri ile neprilisin inhibisyonu sağlanması, hem dolaşan aktif natriüretik peptidleri hem de endojen GLP-1

düzeylerini eşzamanlı olarak artırarak güçlü bir biyolojik sinerji yaratmaktadır (Mahtani & ark., 2022: 88).

GLP-1 RA'lar, kilo kaybı ve hemodinamik yükün azalması yoluyla ventrikül duvar gerilimini azaltarak aşırı natriüretik peptid salınımını dengelerken, endotelyal NO biyoyararlanımını artırarak cGMP-PKG sinyal yolunu güçlendirir (Hsu & Tain, 2019: 681; Pandey, 2021: 18). Bu özellikler, GLP-1 RA'ların sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü gibi kılavuzlarda önerilen tedavilerle güçlü bir tamamlayıcı etki oluşturduğunu göstermektedir (Brignole, 2018: 1870).

Klinik Çıkarımlar

Klinik ve preklinik kanıtların birlikte değerlendirilmesi, GLP-1 RA'ların kalp yetersizliğindeki etkinliğinin hastalığın klinik fenotipine bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Obezite ve metabolik bozuklukların ön planda olduğu HFpEF fenotipinde, STEP-HFpEF ve SUMMIT çalışmalarında gösterildiği üzere, semaglutid ve çift glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid/GLP-1 reseptör agonisti (GIP/GLP-1 RA) tirzepatid; semptomları azaltmakta, egzersiz kapasitesini artırmakta ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmaktadır (Kosiborod & ark., 2023: 1084; Packer & ark., 2025: 436). Bu klinik yararlar yalnızca kilo kaybıyla açıklanamayacak düzeyde olup, sistemik antiinflamatuvar etkiler, perivasküler yağ dokusunun düzenlenmesi, renal natriürezin artması ve endotelyal vazodilatasyonun birlikte ortaya çıkardığı sonuçlar olarak değerlendirilmektedir (Krishnan & ark., 2024: 2; Obokata & ark., 2017: 7).

Buna karşılık, HFrEF hastalarında FIGHT ve LIVE çalışmalarında benzer olumlu sonuçların elde edilememesi; ileri derecede bozulmuş sistolik miyokardiyal fonksiyonda GLP-1 reseptör ekspresyonunun düşük olması ve bu ajanların doğrudan

belirgin bir pozitif inotropik etkiye sahip olmaması ile ilişkilendirilmektedir (Jorsal & ark., 2017: 70; Maiseyeu & ark., 2022: 2756; Margulies & ark., 2016: 501). Ayrıca, GLP-1 RA'ların kalp hızında neden olduğu hafif artış, HFrEF hastalarında dikkate alınması gereken bir güvenlilik unsurudur (Hennis & ark., 2024: 1349). Bu bulgular doğrultusunda GLP-1 RA'lar, obezitesi olan HFpEF hastalarında yaşam tarzı değişiklikleri ve standart farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilecek umut verici kardiyometabolik tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir (Brignole, 2018: 1871).

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

GLP-1 reseptör agonistleri, başlangıçta diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan ajanlar iken, günümüzde kalp yetersizliğinin patofizyolojik süreçlerini etkileyen çok yönlü kardiyometabolik tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir. Bu ajanlar; mitokondriyal enerji metabolizması, kardiyak kalsiyum homeostazı, NLRP3 inflamazom aktivasyonu, nörohormonal yanıt ve vasküler endotel işlevleri üzerinde çok yönlü düzenleyici etkiler göstermektedir. Güncel klinik çalışmalar, özellikle obezite ile ilişkili korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF) olan hastalarda GLP-1 reseptör agonistlerinin semptomları ve klinik sonuçları anlamlı ölçüde iyileştirebildiğini göstermektedir. Gelecekteki çalışmaların; bu tedavilerden en fazla yarar sağlayabilecek hasta alt gruplarının belirlenmesine, yeni çift ve üçlü inkretin reseptör ko-agonistlerinin kardiyovasküler etkilerinin ortaya konmasına ve bu tedavilerin mevcut kalp yetersizliği tedavileriyle uzun dönemli olası tamamlayıcı etkilerinin değerlendirilmesine odaklanması gerekmektedir.

Kaynakça

Aune, D., Sen, A., Norat, T., Janszky, I., Romundstad, P., Tonstad, S., & Vatten, L. J. (2016). Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, *133*(7), 639–649. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016801

Brignole, M. (2018). 'Ten Commandments' of ESC syncope guidelines 2018: The new European Society of Cardiology (ESC) clinical practice guidelines for the diagnosis and management of syncope were launched 19 March 2018 at EHRA 2018 in Barcelona. *European Heart Journal*, *39*(21), 1870–1871. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy210

Çakırlı, A., Karakoç, M. D., Özmen, Ö., Kaplan, M. N., & Çiftçi, O. (2026). N-Acetylcysteine Attenuates Mancozeb-Induced Hepatorenal Injury by Modulating Oxidative Stress, Inflammatory Signaling, and Apoptotic Pathways in Rats. Journal of biochemical and molecular toxicology, 40(6), e70967. https://doi.org/10.1002/jbt.70967

Diamond, J., & DeVore, A. D. (2022). New strategies to prevent rehospitalizations for heart failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, *24*(12), 199–212. https://doi.org/10.1007/s11936-022-00969-y

Erhardt, J., Ludwig, S., Brock, J., & Hörning, M. (2024). Native mechano-regulative matrix properties stabilize alternans dynamics and reduce spiral wave stabilization in cardiac tissue. *Frontiers in Network Physiology*, *4*, Article 1443156. https://doi.org/10.3389/fnetp.2024.1443156

He, X., Yang, S., Deng, J., Wu, Q., & Zang, W. J. (2021). Amelioration of circadian disruption and calcium-handling protein defects by choline alleviates cardiac remodeling in abdominal aorta coarctation rats. *Laboratory Investigation*, *101*(7), 878–896. https://doi.org/10.1038/s41374-021-00578-6

Hennis, K., Piantoni, C., Biel, M., Fenske, S., & Wahl-Schott, C. (2024). Pacemaker channels and the chronotropic response in health and disease. *Circulation Research*, *134*(10), 1348–1378. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323250

Hsu, C. N., & Tain, Y. L. (2019). Regulation of nitric oxide production in the developmental programming of hypertension and kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(3), 681. https://doi.org/10.3390/ijms20030681

Jorsal, A., Kistorp, C., Holmager, P., Tougaard, R. S., Nielsen, R., Hänselmann, A., Nilsson, B., Møller, J. E., Hjort, J., Rasmussen, J., Schou, M., Videbæk, L., Møller, K. F., Gustafsson, F., Flyvbjerg, A., Wiggers, H., & Boesgaard, T. W. (2017). Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE). *European Journal of Heart Failure*, *19*(1), 69–77. https://doi.org/10.1002/ejhf.657

Karakoç, M. D., & Sekkin, S. (2021). Effects of Oleuropein on Epirubicin and Cyclophosphamide Combination Treatment in Rats. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 18(4), 420–429. https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.69008

Karakoç, M. D., Özmen, Ö., Zengin, M. N., & Ciftci, O. (2025). Oleuropein attenuated docetaxel-induced liver and kidney toxicity in rats by modulating oxidative stress, gene expressions and histopathological damage. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 38(5), 1993–2005. https://doi.org/10.36721/PJPS.2025.38.5.REG.12955.1

Khalid, A., Ahmed, A. B., Gill, R., Shaikh, T., Khorsandi, J., & Kia, A. (2025). Molecular mechanisms of L-type calcium channel dysregulation in heart failure. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(12), 5738. https://doi.org/10.3390/ijms26125738

Kosiborod, M. N., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Shah, S. J., Treppendahl, M. B., Verma, S., Abhayaratna, W. P., Ahmed, F. Z., Chopra, V., Ezekowitz, J. A., Fu, M., Ito, H., … STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. (2023). Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *The New England Journal of Medicine*, *389*(12), 1069–1084. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963

Krishnan, A., Schneider, C. V., Arkenau, H. T., Mauro, E. M., Forner, A., Scott Butsch, W., Walsh, D., & Alqahtani, S. A. (2024). Association between incretin-based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: A large population-based matched cohort study. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, *38*, Article 100370. https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100370

Lin, K., Wang, A., Zhai, C., Zhao, Y., Hu, H., Huang, D., Zhai, Q., Yan, Y., & Ge, J. (2025). Semaglutide protects against diabetes-associated cardiac inflammation via Sirt3-dependent RKIP pathway. *British Journal of Pharmacology*, *182*(7), 1561–1581. https://doi.org/10.1111/bph.17327

Mahtani, K., Patel, B., Wang, B., & Barron, A. (2022). Activation of GLP-1 receptor signalling by sacubitril/valsartan: Implications for patients with poor glycaemic control. *International Journal of Cardiology*, *367*, 81–89. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.049

Maiseyeu, A., Di, L., Ravodina, A., Barajas-Espinosa, A., Sakamoto, A., Chaplin, A., Zhong, J., Gao, H., Mignery, M., Narula, N., Finn, A. V., & Rajagopalan, S. (2022). Plaque-targeted, proteolysis-resistant, activatable and MRI-visible nano-GLP-1 receptor agonist targets smooth muscle cell differentiation in atherosclerosis. *Theranostics*, *12*(6), 2741–2757. https://doi.org/10.7150/thno.66456

Margulies, K. B., Hernandez, A. F., Redfield, M. M., Givertz, M. M., Oliveira, G. H., Cole, R., Mann, D. L., Whellan, D. J., Kiernan, M. S., Felker, G. M., McNulty, S., Anstrom, K. J., Shah, M. R., McNulty, P., & Braunwald, E. (2016). Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*, *316*(5), 500–508. https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260

Mercier, K., Smith, H., & Biederman, J. (2014). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: Overview of the therapeutic use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and direct renin inhibitors. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *41*(4), 765–778. https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.08.002

Obokata, M., Reddy, Y. N. V., Pislaru, S. V., Melenovsky, V., & Borlaug, B. A. (2017). Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, *136*(1), 6–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807

Packer, M., Zile, M. R., Kramer, C. M., Baum, S. J., Litwin, S. E., Menon, V., Ge, J., Weerakkody, G. J., Ou, Y., Bunck, M. C., & SUMMIT Trial Investigators. (2025). Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *The New England*

Journal of Medicine, *392*(5), 427–437. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410027

Pandey, A., Patel, K. V., Vaduganathan, M., Sarma, S., Haykowsky, M. J., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2018). Physical activity, fitness, and obesity in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, *6*(12), 975–982. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.09.006

Pandey, K. N. (2021). Molecular signaling mechanisms and function of natriuretic peptide receptor-A in the pathophysiology of cardiovascular homeostasis. *Frontiers in Physiology*, *12*, Article 693099. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693099

Pontes, R. B., Nishi, E. E., Crajoinas, R. O., Milanez, M. I. O., Girardi, A. C. C., Campos, R. R., & Bergamaschi, C. T. (2022). Relative contribution of blood pressure and renal sympathetic nerve activity to proximal tubular sodium reabsorption via NHE3 activity. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(1), 349. https://doi.org/10.3390/ijms24010349

Sehgal, A., Behl, T., Kaur, I., Singh, S., Sharma, N., & Aleya, L. (2021). Targeting NLRP3 inflammasome as a chief instigator of obesity, contributing to local adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(32), 43102–43113. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14904-4

Steinberg, C., Roston, T. M., van der Werf, C., Sanatani, S., Chen, S. R. W., Wilde, A. A. M., & Krahn, A. D. (2023). RyR2-ryanodinopathies: From calcium overload to calcium deficiency. *Europace*, *25*(6), Article euad156. https://doi.org/10.1093/europace/euad156

Triposkiadis, F., Briasoulis, A., Sarafidis, P., Magouliotis, D., Athanasiou, T., Paraskevaidis, I., Skoularigis, J., & Xanthopoulos, A. (2023). The sympathetic nervous system in hypertensive heart

failure with preserved LVEF. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(20), 6486. https://doi.org/10.3390/jcm12206486

Wilk, M., & Tymków, R. (2025). Heart failure in the modern era: A narrative overview of recent research from 2022–2025. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 12(12), 484. https://doi.org/10.3390/jcdd12120484

Yu, J. W., & Lee, M. S. (2016). Mitochondria and the NLRP3 inflammasome: Physiological and pathological relevance. *Archives of Pharmacal Research*, *39*(11), 1503–1518. https://doi.org/10.1007/s12272-016-0827-4

Zhang, X., Hu, C., Tian, E., Shen, Y., Liu, W., & Li, J. (2024). Comprehensive review on neprilysin (NEP) inhibitors: Design, structure-activity relationships, and clinical applications. *Frontiers in Pharmacology*, *15*, Article 1501407. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1501407

BÖLÜM 5

İLAÇ BİTKİ ETKİLEŞİMLERİ

LEYLA GÜVEN[1], ASLI POLAT[2]*

Giriş

Bitkiler, insanlık tarihi boyunca hastalıkları önlemek ve tedavi etmek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Günümüzde tıbbi bitkilere olan yönelimin artmasında geleneksel ilaçlara erişim imkanlarının kısıtlılığı, sentetik ilaçlara karşı duyulan güvenin azalması ve doğal ürünlerin her koşulda güvenli olduğu yönündeki yanlış kanı etkili olmaktadır. Ayrıca medyanın bu ürünlerin kullanımını teşvik edici etkisi de bitkisel kökenli tedavi yöntemlerinin popülerliğini artıran temel unsurlardandır. (Gökkaya & ark., 2021: 179) Bitkisel ürünler başta diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kanser ve immün sistem bozuklukları gibi kronik hastalıkların yönetiminde yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Bunun yanı sıra anksiyete ve depresyon gibi psikolojik durumlar, gastrointestinal sistem şikayetleri ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının hafifletilmesinde de sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca, bireylerin fiziksel ve bilişsel kapasitelerini artırma

[1] Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik AD., ORCID: 0000-0002-3189-6415
[2] Öğrenci, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, ORCID: 0009-0001-0589-4686

beklentisiyle bu ürünlere başvurduğu görülmektedir. (Kalkan, 2017: 41) Tıbbi bitki ve ilaç etkileşimleri emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini kapsayan farmakokinetik etkileşimler ile farmakodinamik etkileşimler olmak üzere iki temel kategoride ele alınmaktadır. Farmakokinetik düzeydeki etkileşimler çoğunlukla enzim inhibisyonu veya indüksiyonu mekanizmalarıyla şekillenirken bu durum ilacın vücuttaki biyoyararlanımını doğrudan etkilemektedir. Söz konusu etkileşimler, özellikle terapötik penceresi dar olan ve doz hassasiyeti yüksek ilaçları kullanan hastalarda klinik açıdan kritik ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. (Gökkaya & ark., 2021: 179)

Bu derleme çalışması ise günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan bitkisel ürünlerin potansiyel risklerini ve konvansiyonel ilaçlarla olan etkileşimlerini bilimsel bir perspektifle ele almayı amaçlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda bitki ve bitkisel ürünlerin kullanım alanları ile gıda, baharat ve tıbbi amaçlı tüketim eğilimleri incelenmiştir. Araştırmanın odak noktasını oluşturan ilaç-bitki etkileşimleri *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng* C.A.Mey*, Ginkgo biloba* L., *Allium sativum* L., *Valeriana officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L*., Echinacea purpurea* L. Moench, *Silybum marianum* L. Gaertn., *Passiflora incarnata* L. (Çarkıfelek), *Humulus lupulus* L., *Lavandula angustifolia* Mill*., Camellia sinensis* L. Kuntze, *Urtica dioica* L., *Achillea millefolium* L*., Matricaria chamomilla* L. olmak üzere literatürde etkileşim sıklığı en yüksek olan 15 farklı bitki türü üzerinden detaylandırılmıştır.

Bitki ve Bitkisel Ürün Kullanımı

Bitkilerin çeşitli kısımlarından elde edilen ilaçlar, tarih boyunca gıda, baharat ve tıbbi amaçlarla kullanılmıştır. Günümüzde, teknoloji geliştikçe bu bitkilerin kullanım alanları genişlemiştir ve çok çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır).

Tıbbi bitkilerin tam tanımı mümkün değildir. "Tıbbi" ve "aromatik" bitkiler sözcükleri günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalıkları önlemek, sağlığı sürdürmek veya hastalıkları iyileştirmek için tıbbi ve aromatik bitkiler kullanılır. Tıbbi bitkiler, beslenme, kozmetik, vücut bakımı, tütsü veya dini törenlerde kullanılırken, aromatik bitkiler ise tat ve kokuları için kullanılır. Aromatik bitkiler gıda, kozmetik ve parfümeri sektöründe de kullanılır. Bitkisel ilaçlar, işlenmemiş veya işlenerek bir veya daha fazla bitkiden elde edilen bileşim maddeleri içeren tedavi edici özelliklere sahip veya insan sağlığına faydalı olan bitkilerden elde edilen maddeler veya ürünlerdir. Bitkisel ilaçların üç türü vardır: işlenmemiş bitkisel materyal, işlenmiş bitkisel materyal ve tıbbi şifalı ot ürünleri. Tıbbi ve aromatik bitkiler; bitkiler, etken maddeler ve tüketim alanları açısından çok geniş bir alan içerir. Bu nedenle, şu anda yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma olmamasına rağmen, genellikle ailelerine, içerdikleri etken maddelere, tüketim ve kullanımlarına, yararlanılan organlarına ve farmakolojik etkilerine göre gruplanabilirler. Bununla birlikte en yaygın yöntem etken maddelerine göre gruplandırmadır. Bir bitkinin terapötik olarak kullanılabilmesi için farmakolojik kodekslere kayıtlı olması gerekir. (Faydaoğlu & Sürücüoğlu, 2011: 52)

Bitkilerin kullanım alanları

Gıda ve baharat olarak kullanımı

Beslenme amacıyla bitki toplamacılığının ülkemizde önemli bir geçmişi vardır. Halk ihtiyaçlarını karşılamak için yakındaki dağ ve ormanlardan yararlanır. Kırsal bölgelerde hala bu gelenek sürmektedir. Çok sayıda yabani bitkinin toprak üstü kısımları veya kökleri sebze olarak kullanılır. Çiğ veya pişmiş olarak yenebileceği gibi kurutularak, salamura olarak veya turşu olarak da tüketilebilir. Ege ve Karadeniz bölgelerindeki zengin bitki örtüsüne ek olarak ülkemizde bir "ot kültürü" de vardır, ancak bu kültürün yeterince

araştırıldığı söylenemez. Bununla birlikte, belirli coğrafi bölgelerde (özellikle Batı ve Güney Anadolu), sebze olarak kullanılan çeşitli bitkiler, ilgili mevsim geldiğinde ticarete sunulur ve daha sonra bölgesel pazarlara taşınır. Yerli bitki türlerinin koku ve lezzet geliştirme amacıyla kullanılması da benzer şekilde yaygındır. Çok sayıda bitki türü (özellikle *Allium, Origanum, Mentha* ve *Thymus* cinsleri içinde kategorize edilenler), mutfak preparatlarına farklı tatlar ve aromalar vermek için kullanılır. Bazı türlerin (özellikle *Salvia* ve *Sideritis* cinslerinin) yaprakları veya çiçek yapıları yaygın olarak "adaçayı", "dağcı", "yayla" gibi adlandırmalarla tanınır ve bunlardan elde edilen infüzyon sıcak bir içecek olarak alınır. Bu kullanım şekli, kent merkezlerinin yanı sıra Batı ve Güney Anadolu'nun dağlık köylerinde de oldukça yaygındır. (Faydaoğlu & Sürücüoğlu, 2011: 52)

Tıbbi amaçlı kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, dünya nüfusunun %80'i temel sağlık gereksinimleri için geleneksel tıpa bağlı durumdadır. Yerel ilaçların yaratılmasında ve çeşitli hastalıkların tedavisinde bitkisel ürünlerin kullanımı önemli ekonomik kazançlar sağlamaktadır. İletişim araçlarının sınırlı olması, yoksulluk, cehalet ve modern sağlık hizmetlerinin eksikliği nedeniyle, özellikle kırsal alanlarda bulunan pek çok insan, günlük rahatsızlıklarını gidermek için hâlâ geleneksel ilaçlara başvurmaktadır. Tıbbi bitkilerin bireyler ve toplumlar için sağlık açısından büyük bir önemi vardır. Bitkilerin tıbbı değeri, insan vücudunda belirgin fizyolojik etkiler oluşturan bazı kimyasal aktif bileşenlerde gizlidir. Bitkiler, biyoaktif kimyasallar için zengin bir kaynak olarak görülmekte ve sivrisinek kontrolünde alternatif bir çözüm sunabilirler. Bitkilerden elde edilen ikincil metabolitler veya fitokimyasallar, önemli farmakolojik aktiviteler göstermekte olup, antioksidan, antialerjik, antibiyotik, hipoglisemik ve anti-kanserojen gibi özelliklere sahiptir. Bu ikincil metabolitler, hücreleri, serbest radikaller denilen kararsız

moleküllerin neden olduğu hasarlardan koruma işlevini görmektedir (Bamola & ark., 2018: 1550).

Bitkilerin hastalıklardaki kullanımları: Bitkisel droglar, çeşitli sağlık sorunlarının destekleyici tedavisinde uzun süredir kullanılmakta olup halk tıbbında önemli bir yer tutmaktadır. Aşağıda farklı rahatsızlıklara yönelik geleneksel kullanım alanları sistematik olarak sınıflandırılmıştır.

Böbrek fonksiyon bozukluklarında kullanılan bitkiler: Ölmezçiçek, ayrıkotu, atkuyruğu.

Kabızlık şikâyetlerinde kullanılan bitkiler: Sinirliot tohumu, sinemaki, rezene, keten tohumu.

Kalp ve damar sağlığında olarak kullanılan bitkiler: Ökseotu, alıç.

Kanserden korunma amaçlı kullanılan bitkiler: Isırganotu, kırmızı biber, ökseotu.

Karaciğer sağlığını destekleyici bitkiler: Enginar, hindiba, kurtpençesi, meryemana dikeni, zerdeçal.

Menopoz dönemi semptomlarında kullanılan bitkiler: Papatya, civanperçemi, adaçayı, tarçın, anason.

Gastrointestinal sistem rahatsızlıklarından mide kanamalarında kullanım: Civanperçemi, kuşburnu, sumak.

Mide bulantısı ve ağrılarında kullanılan bitkiler: Eğir kökü, nane, zencefil

Prostat büyümesinin destekleyici tedavisinde kullanılan bitkiler: Eğirkökü, yeşil çay, zerdeçal, ısırganotu kökü.

Cinsel isteksizlikte kullanılan bitkiler: Demirdikeni, kakule, meyankökü, safran, zencefil.

Hazımsızlık şikâyetlerinde kullanılan bitkiler: Anason, dereotu, havlıcan, kakule, kimyon, papatya, rezene, yenibahar, zencefil.

Hemoroit tedavisinde kullanılan bitkiler: Civanperçemi, kuşburnu, mazı, sultanotu, zencefil.

Romatizmal ağrılarda kullanılan bitkiler: Anason, atkuyruğu, biberiye, karanfil, kekik, lavanta, melisa, papatya.

Safra kesesi rahatsızlıklarında kullanılan bitkiler: Altın otu, civanperçemi, kara hindiba, pelinotu, zerdeçal.

Soğuk algınlığı, üşütme ve öksürükte kullanılan bitkiler: Ardıç, ebegümeci, ekinezya, ıhlamur, karanfil, meyan kökü, nane, okaliptüs, papatya, zencefil.

Stres, depresyon ve anksiyete durumlarında kullanılan bitkiler: Anason, kantaron, lavanta, melisa, papatya, rezene, şerbetçi otu.

Hafıza zayıflığı ve unutkanlıkta kullanılan bitkiler: Adaçayı, biberiye, kakule, yeşil çay, zencefil.

Uyku bozukluklarında tercih edilen bitkiler: Anason, çuha çiçeği, kediotu, melisa, papatya, rezene, şerbetçi otu.

Yorgunluk ve enerji eksikliğinde kullanılan bitkiler: Adaçayı, biberiye, meyan kökü, kakule, kekik, kuşburnu, zencefil.

Yüksek kolesterolde kullanılan bitkiler: Biberiye, kekik, kuşburnu, üzüm çekirdeği, yeşil çay, zencefil.

Yüksek kan şekerine karşı kullanılan bitkiler: Kudretnarı, mahlep, tarçın, mersin yaprağı.

Zayıflamaya yönelik bitkisel karışımlar: Biberiye, kiraz sapı, mısır püskülü, rezene, sinemaki, zencefil, zerdeçal, yeşil çay. (Faydaoğlu & Sürücüoğlu, 2011: 52)

İlaç Bitki Etkileşiminin Önemi

Bitkisel ürünler, birden fazla aktif bileşene sahip olmaları nedeniyle etkileşim olasılığını artırmaktadır. Teorik olarak, ilaç-bitki etkileşimlerinin meydana gelme ihtimali, ilaç-ilaç etkileşimlerine kıyasla daha yüksek olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, kullanıcılar bitkisel ürün kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkileri genellikle hekime bildirmemekte ya da bu yan etkilerin, masum olarak görülen bitkisel üründen kaynaklanmadığını düşünerek farklı bir hastalık ile ilişkilendirmektedir. Bitkisel ürünlerin bilinçsiz şekilde ve tıbbi gözetim olmaksızın kullanılmaları, çok sayıda yan etkinin ve etkileşimlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Özellikle yaşlı bireylerde fizyolojik fonksiyonların yaşa bağlı olarak bozulması, bitkisel ürünlerin neden olduğu morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Bitkilerle en sık etkileşime giren ilaç varfarin olurken, bitkilerden ise sarı kantaron en yaygın olarak ilaçlarla etkileşim göstermektedir.(Taneri, 2017)

İlaç Bitki Etkileşim Sıklığı

Olası ilaç-bitki etkileşimlerinin sıklığını belirlemek amacıyla birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir çalışmada, yetişkin popülasyonda bitkisel ürün kullanım oranının %14 olduğu tespit edilmiş, bu oranın yaşın ilerlemesiyle arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda, düzenli ilaç kullanan bireylerin %16'sının 37 farklı bitkisel ürün veya besin desteği kullandığı ve bu durumun kişilerde etkileşim riski oluşturduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada ise yaşlı kadınlar üzerinde yapılan inceleme sonucunda katılımcıların %74'ünde en az bir ilaç-ilaç veya ilaç-bitki etkileşimi tespit edilmiş, toplam etkileşimlerin %52'sinin ilaç-bitki etkileşimlerinden oluştuğu rapor edilmiştir.(Taneri, 2017)

İlaç Bitki Etkileşimine En Sık Neden Olan Bitkiler

Hypericum perforatum (Sarı Kantaron)

Sarı kantaron bitkisi, (Latince ismi *Hypericum perforatum* L.), Hypericaceae ailesine mensup bir bitkidir. Bu çok yıllık otsu bitki, ılıman ve tropik iklimlerde doğal olarak yetişir. Özellikle Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika'da yaygındır. Dünya genelinde 500'den fazla türü bulunan bu bitkinin, Türkiye'de 108 çeşiti bulunmaktadır. *H. perforatum* L., uzun zaman boyunca tedavi edici özellikleriyle bilinen önemli bir tıbbi bitkidir. St. John's wort, mayasıl otu, yara otu, kılıç otu, binbirdelik otu, koyunkıran, kan otu ve kuzukıran gibi farklı isimleri de bulunur.(Şengül & ark., 2021: 1)

Sarı kantaron, karmaşık ve zengin bir kimyasal içeriğe sahiptir. İçeriğinde yer alan maddeler arasında uçucu yağlar (%0,05 ila %0,3 arasında, α-pinen ve sineol da dahil), antrakinonlar, karotenoidler, kumarin, flavonoidler (%0,5-1,0, hiperozid, kuersetin ve rutin gibi), naftodianthronlar (%0,1-0,3'ün %80-90'ı hiperisin ve psödohiperisindir), karbolik asitler, floroglusinler (%3'e kadar hiperforin), ksantonlar ve proantosiyanidinler bulunmaktadır. Daha önce yapılan farmakolojik araştırmalarda en çok ilgi çeken bileşenleri hiperisin, psödohiperisin ve naftodianthronlardır. Bu durum, bitkinin antiviral özelliklerine katkı sağlamaya ek olarak (erken in vitro verilere dayanarak) bitkinin antidepresan etkilerine de katkı sağladığına dair düşünceleri desteklemektedir. Ancak güncel çalışmalar, hiperforin ve potansiyel olarak flavonoid bileşenlerin de bitkinin antidepresan etkilerine katkı sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.(Mullaicharam & Halligudi, 2018: 5)

Sarı kantaron geçmişten beri, kaygı, uykusuzluk, migren, heyecan, yorgunluk gibi nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca, bu bitkinin hafif ve orta düzey depresyonun kısa dönem tedavisinde faydalı olduğu da kanıtlanmıştır. Bu bitkinin ilaç etkisi, içinde bulunan hiperisin ve hiperforin maddelerinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra, gastrit, gut, kanama, akciğer hastalıkları ve romatizma gibi rahatsızlıkların tedavisinde ve idrar söktürücü olarak da

kullanılmaktadır. Bitkiden yapılan farklı ilaçlar, yanıklar, hemoroitler, iltihaplar, böcek ısırıkları, kaşıntı, güneş yanığı ve yaraların tedavisinde yerel olarak uygulanmıştır.(İstanbulluoğlu & Çelıker, 2018: 291)

Hypericum perforatum İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Sarı kantaron ile en fazla etkileşime giren ilaçların siklosporin, loperamid, nefazodon, oral kontraseptifler, paroksetin, sertralin, teofilin, venlafaksin ve varfarin olduğu çeşitli çalışmalarda yayınlanmıştır. Sarı kantaron bu ilaçları metabolize eden enzimlerin aktivitesini artırarak bu etkileşimlere sebep olmaktadır. Sarı kantaron ile kullanıldığında etkileri azalan ilaçlar arasında ise Siklosporin, etinilöstradiol, desogestrel, oral kontraseptifler, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, midazolam, nifedipin, proteaz inhibitörleri, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, varfarin ve trisiklik antidepresanlar yer almaktadır. Sarı kantaron özetlenen ilaçlar dışında birçok ilaç ile etkileşim potansiyeline sahiptir. Örneğin, sarı kantaronun imatinib'in yarı ömrünü kısaltarak ilacın maksimum konsantrasyon düzeyini önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda irinotekanın aktif metabolitinin plazmadaki seviyesini %42 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, topoizomeraz inhibitörü kemoterapi alan kanser hastalarının sarı kantaron ürünlerinden uzak durmaları önerilmektedir. Konvansiyonel antidepresanlarla birlikte alındığında, serotonin seviyelerinde aşırı yükselmeye yol açtığı ve bazı durumlarda serotonin sendromu görüldüğü bildirilmiştir. Epilepsili hasta popülasyonunda bitkisel ürün kullanım eğilimleri üzerine yapılan araştırmalar, sarı kantaronun kullanım prevalansının %7 civarında seyrettiğini ortaya koymaktadır. Araştırmalar, sarı kantaronun karbamazepin metabolizmasını ve klirensini indüklemediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, sarı kantaronun CYP2C19 üzerinde bir indükleyici olduğu ve fenitoin klirensini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir.

Sarı kantaron ile fenitoin gibi CYP2C19 substratlarını bir arada kullanmaktan kaçınılmalıdır. Tek bir sarı kantaron dozu digoksinin farmakokinetiği üzerinde bir değişiklik yaratmazken, çoklu doz uygulamasından sonra digoksin farmakokinetiğindeki değişikliklerin bağırsak P-glikoproteininin indüklenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum, digoksin emilimini azaltarak etkisinin de azalmasına sebep olmaktadır. Ek olarak, sarı kantarondaki tanninlerin demir emilimini olumsuz etkileyebileceği de göz ardı edilmemelidir. Sarı kantaron, ilaç etkileşimleri nedeniyle kullanılan ilaçların plazma konsantrasyonlarını düşürerek istenen etkilerin oluşumunu engelleyebilir. Bu nedenle, başka ilaçlarla birlikte kullanılacağı zaman bazı hususlar dikkate alınmalıdır:

Oral kontraseptif (OKS) kullanan genç kadınlarda kısa süreli sarı kantaron kullanımında ara kanamalar yaşandığı bildirilmiştir. Ayrıca, OKS ve sarı kantaronu birlikte kullanan bazı kadınların hamile kaldığı da rapor edilmiştir. Bu durumun östrojen ile etkileşiminden ötürü olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple OKS kullanan kadınlar sarı kantaron kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

Siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresan ilaçlar kullanan hastaların, organ reddi riskinden kaçınmak amacıyla sarı kantaron almaması gerekir. Varfarin ile birlikte sarı kantaron kullanımı durdurulduğunda veya varfarin dozu artırıldığında antikoagülan etki düzelmektedir.

H. perforatum, ilaçların eliminasyonunda önemli rol oynayan adenozin trifosfata bağımlı bir taşıyıcı olarak P-glikoproteinin aktivitesini artırmaktadır. Ayrıca, yüksek dozlarda ilaç metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzimlerini de aktive etmektedir. Bu nedenlerle *H. perforatum'*un farklı ilaçlarla bir arada kullanımında dikkatli olunmalıdır.(Şengül & ark., 2021: 1)

Panax ginseng C.A.Mey.

Panax ginseng, Araliaceae familyasına ait bir bitkidir ve kökleri ile diğer preparatları, yüzyıllardır özellikle Doğu Asya toplumlarında geleneksel tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Bu bitki, ülkemizde Çin ginsengi olarak tanınmaktadır. Geleneksel olarak yorgunluk, bitkinlik ve mental ile fiziksel performansın düşmesi durumlarında tonik olarak görev yapar. Ayrıca, dikkat eksikliğini düzeltmek ve hastalık sırasında genel sağlık durumunu iyileştirmek için de kullanılır. *P. ginseng*, polisakkaritler, ginsenozitler, peptitler ve ligandlar gibi çeşitli bileşenleri içermektedir. Bu bitkinin en önemli aktif maddeleri ginsenozitlerdir.(Apaydın & Aydın, 2018: 11) *Panax ginsengi*, esas olarak vücudun denge durumunu sürdürebilmesi için kullanılmaktadır. Modern bilimle belirlenen ginsengin farmakolojik etkileri arasında daha iyi beyin işlevi, ağrı azaltma özellikleri, tümörlere karşı koruma etkileri ve tümör önleyici faaliyetler bulunmaktadır. Ayrıca bağışıklık sistemi işlevinin güçlenmesi, diyabetle mücadelede faydaları, karaciğer fonksiyonunun geliştirilmesi, kan basıncının dengelenmesi, yorgunluğu ve stresi azaltıcı etkilere sahip olduğu gibi menopoz sorunlarını ve cinsel işlev bozukluklarını iyileştirme ile antioksidan özellikleri ve yaşlanmaya karşı etkileri de söz konusudur.(Choı, 2008: 1109)

Panax ginseng İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: *P. ginseng* MAO inhibitörleri ile birleştiğinde ek etkiler oluşturabilir. Tranilsipromin ve izokarboksazid ile alındığında, *P. ginseng*'in merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri, manik durumlar, baş ağrısı, uykusuzluk ve tremor gibi belirtilerle daha fazla görünme riski taşıdığı bildirilmektedir. Varfarin ile kullanımı sırasında, varfarinin etkisini azaltarak antikoagülan etkinin düşmesine yol açabilir. Bu durum, aşırı kanama ve tromboz riskinin artmasına neden olabilir. Ayrıca, ginseng ile fenelzin ya da varfarinin etkileşimlerinin de mümkün olabileceği belirtilmektedir. Furosemid, torsemid, bumetanid ve etakrinik asit gibi ilaçlarla bir arada kullanıldığında,

bitkinin diüretik etkisinin azalabileceği duyurulmuştur. *P. ginseng*'in CYP3A4 enzimine etkisi sebebiyle nifedipinle kullanılması, nifedipin'in plazma seviyelerinde artışa ve bu nedenle yan etkilerinde yükselmeye yol açabileceği bildirilmiştir. Ginseng ile digoksin kullanımının, digoksinin serum veya plazma düzeylerinde artış gösteren farmakokinetik etkileşimler yaratabileceği de belirtilmektedir. Ayrıca, bitkinin kan şekerini azaltma özellikleri nedeniyle antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılması, bu ilaçların etkilerini artırabilir. İnsülin gibi hipoglisemik ilaçlarla beraber alındığında ise insülin etkisinin güçlenmesine neden olabileceği bildirilmektedir. (Apaydın & Aydın, 2018: 11)

Ginkgo biloba L. (Japon Eriği)

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae), Çin'e özgü olan ve yaygın olarak ginkgo ya da kız saçı ağacı olarak adlandırılan iki evcikli ağaç türlerinden biridir.(Czigle & ark., 2023: e16149)

G. biloba yapraklarında iki ana aktif bileşen bulunmaktadır: terpen laktonları ve Ginkgo flavon glikozitleri bu bileşenler farklı konsantrasyonlarda bulunur. *G. biloba* yaprak özütü, zihinsel dikkat üzerinde sağladığı etkiler nedeniyle dünya genelinde en çok tercih edilen sağlık takviyelerinden biri olarak kabul edilmektedir.(Mai & ark., 2025: e0321804) Nörodejeneratif hastalıkların, tinnitusun, vertigonun, glokomun, periferik vasküler hastalıkların, kognitif hastalıkların ve Alzheimer'in tedavisinde yer aldıkları görülmektedir.(Gezmen Karadağ & ark., 2013: 164)

Ginkgo biloba İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: *Gingko biloba* enzim CYP4A3'ün etkinliğini inhibe eder. CYPA4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP1A2'nin aktivitelerini artırabilir. Ayrıca, P-glikoproteinini engelleyerek ilaçların etkilerinin azalmasına sebep olabilir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda gingko ve soğan kullanıldığında siklosporin'in serum seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise, iki vakada gingko alımının

valproik asit düzeylerinde bir değişiklik yaratmadığını, ancak iki hafta içinde nöbetlerin meydana geldiği bildirilmiştir.(Doğan & Avcı, 2018: 49) Glukoz düşürücü ilaç olan tolbutamidin etkisi, gingko kullananlarda artış göstermektedir. Ginkgolidler, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve P-gp enzimlerini inhibe eden bileşenlerdir. Bu bileşenler, ilaç emilimini azaltarak ve vücuttan atılımını artırarak etkilerini gösterir. Ayrıca, ginkgolidler, trombosit aktive edici faktörün (PAF) engelleyicileridir. Ginkgo flavonoidleri kan akışını düzenler ve vazopressin seviyesini etkiler. GABA A antagonisti olarak görev yaparak nörolojik koruma sağlar. Biflavonlar (ginkgetin, izoginkgetin, bilobetin ve amentoflavon) ile bazı flavonoidler (apigenin, kuersetin, izoramnetin, luteolin ve kaempferol) trombin aktivitesini azaltır. (Czigle & ark., 2023: e16149)

Etkileşimler hem farmakokinetik hem de farmakodinamik düzeyde gelişebilir. *Ginkgo biloba*, kumarin türevleri gibi kan sulandırıcıların etkisini artırabilir. Aynı anda antikoagülan (örneğin varfarin ve fenprokumon) ve antiplatelet tedavisi (örneğin, klopidogrel, asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar) alan kişiler, Ginkgo ürünlerini kullanmadan önce mutlaka bir doktora danışmalıdır. *Ginkgo biloba* ürünleri ile efavirenz (nükleozid olmayan bir ters transkriptaz inhibitörü) birlikte kullanılması tavsiye edilmez, çünkü efavirenz'in plazmadaki seviyeleri CYP3A4'ün etkisiyle düşebilir. Talinolol (seçici bir beta bloker) ile yapılan bir etkileşim incelemesi, *Ginkgo biloba*'nın P-gp enzimini inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu durum, bağırsakta P-gp enzimi tarafından etkilenen ilaçların, örneğin dabigatran eteksilat (doğrudan trombin inhibitörü), daha yüksek seviyelerde bulunmasına yol açabilir; bu nedenle *Ginkgo biloba* ve dabigatran birlikte kullanılırken dikkatli olunması önerilir. Nifedipinin (kalsiyum kanal blokeri) Cmax değerinin bazı bireylerde %100 artabileceğini ve bunun sonucunda baş dönmesi ve sıcak basması

şikayetlerinin şiddetinin arttığını gösteren bir etkileşim araştırması gerçekleştirilmiştir.(Czigle & ark., 2023: e16149)

Allium sativum L. (Sarımsak)

Sarımsak (*Allium sativum),* hem baharat hem de bitkisel destek olarak bilinen, elde edilen ve kan basıncının korunmasına yardımcı olan yaygın bir maddedir. Antihipertansif, antikoagülan, antimikrobiyal, immun sistem modulatörü, antilipidemik, hipoglisemik ve fibrinolitik gibi amaçlarla kullanılır.(Doğan & Avcı, 2018: 49) Sarımsak, farklı biyoaktif bileşiklere sahiptir; bunlar arasında organosülfür bileşenleri, saponinler, fenolik bileşikler ve polisakkaritler yer alır. Sarımsağın en önemli aktif bileşenleri arasında dialil tiyosülfonat (allisin), dialil sülfür (DAS), dialil disülfit (DADS), dialil trisülfit (DATS), E/Z-ajoen, S-alil-sistein (SAC) ve S-alil-sistein sülfoksit (alliin) gibi organosülfür bileşikleri bulunmaktadır.(Shang & ark., 2019: 246)

Allium sativum L. (Sarımsak) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Sarımsak PAF, adenozin, prostaglandin ve tromboksan üretimi ve salınımını inhibe eder. Aynı zamanda aspirin, varfarin ve düşük ağırlıklı heparin gibi ilaçların aktivitelerini arttırılabilir. Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda, CYP450 enzimlerinden CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 ve CYP2E1 üzerinde azaltıcı bir etki oluşturduğu rapor edilmiştir. Sarımsak yağı, CYP2E1 enziminin etkisini azaltarak klorzoksazonun metabolizmasını da inhibe ediyor.(Kalkan, 2017: 41) Yapılan bir araştırmada, yirmi bir gün süren sarımsak tedavisinin insanlarda bağırsak veya karaciğer enzimi olan CYP3A4 üzerinde bir etkisi olmadan, P-glikoproteinin bağırsaktaki ifadesini artırdığı tespit edilmiştir. *A. sativum* bitkisinin kan sulandırıcılar ve trombositleri etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımı, kanama olasılığını yükseltebilir. Sarımsak, trombosit birikimini azaltma etkisini tromboksan A2 seviyesini düşürerek, nitrik oksit miktarını artırarak ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini bloke ederek gösterir. *A. sativum*'un içindeki organosülfür

bileşenleri, pıhtılaşma süreçlerine katkıda bulunarak kan sulandırıcı etkilerde, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve pıhtılaşma süresinde artışa neden olmaktadır. Bu antiplatelet etkisi, kardiyovasküler sistem için faydalı olsa da aspirin, klopidogrel, varfarin ve heparin gibi kan sulandırıcı ilaçlarla bir arada kullanıldığında dikkatli olunması önerilmektedir. Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlarla (NSAİİ'ler), birlikte kullanıldıklarında ek bir antikoagülan etki gösterebilir. İstenmeyen kanamalara yol açabildikleri için, herhangi bir ameliyattan en az 7 ila 10 gün önce yüksek miktarda sarımsak tüketimini bırakmak önemlidir. Sarımsak, indinavir, ritonavir ve sakinavir gibi HIV proteaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini düşürebilir. Sarımsak ve sakinavir arasındaki etkileşim, sarımsağın bağırsak mukozasında p- glikoproteinleri uyarmasıyla meydana gelir ve bu da sakinavirin (P-gp substratı olarak bilinir.) biyoyararlanımını azaltır. Sarımsak ayrıca antihiperglisemik ilaçlarla etkileşime girerek etkilerini artırır. Bu nedenle, sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçlar (klorpropamid, glimepirid, glibenklamid vb.) kullanırken yüksek alımlarda dikkatli olunmalıdır çünkü bu hipoglisemik krizlere yol açabilir.(İstanbulluoğlu & Çelıker, 2018: 291)

Valeriana officinalis L. (Kedi Otu)

Türkiye'de kedi otu ve çoban kamışı gibi isimlerle bilinmekte olan *V. officinalis*, Valeriana cinsine ait olup Valerianaceae familyasında yer alan, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'ya yayılmış olan çok yıllık bir bitkidir. Yaklaşık 1,5 metreye kadar uzayabilen ya tüysüz ya da hafif tüylü bir bitki türüdür. Yaklaşık 150-200 kimyasal bileşen ile merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan flavonoidler ve lignanlardan oluşmaktadır. Ana bileşen olarak valerenik asit kabul edilmektedir. *V. officinalis*'in kökleri ve rizomları iki ana bileşen grubuna ayrılmaktadır: Uçucu yağdaki seskiterpenler (valerenik asit ve onun türevleri, valeranon, valeranal ve kessil esterleri) ile valepotriatlar (valtrat, didrovaltrat, asevaltrat ve izovaleroksi

hidroksivaltrat) ve ayrıca flavonoidler, triterpenler, lignanlar ve alkaloidler gibi diğer bileşenler de bulunmaktadır. Geleneksel bitkisel tedavilerde, *V. officinalis* kökleri yüzyıllardır sakinleştirici ve antispazmodik amaçlarla kullanılmaktadır. Ayrıca kalp ritim bozukluklarının tedavisi için de kullanılmaktadır. Kedi otu kökü, geçmişten günümüze uzun bir süre boyunca rahatlama ve uyku desteği sağlamak amacıyla tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra, histeri, hipokondriyazis, sinirsel huzursuzluk gibi duygusal rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmıştır. Taze bitkiden elde edilen su, uykusuzluk problemi ve epilepsi gibi durumlarda, narkotik etkili ve antikonvülsan olarak kullanılmaktadır. Kökü ise, uykusuzluğun yanı sıra kan, dolaşım ve zihinsel bozuklukların tedavisinde de değerlendirilmiştir. Sindirim meseleleri ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde de geçmişten beri uygulanmaktadır. Sakinleştirici, anksiyolitik, antidepresan, antispazmodik ve anti-HIV biyoaktif özellikleri sayesinde kullanılmaktadır.(Nandhini & ark., 2018: 36)

Valeriana officinalis L. (Kedi Otu) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Kavalakton kavapironları (kavain, dihidrokavain, metisitisin ve dihidrometisitisin) bitkinin etken maddeleridir. Bu bileşikler, sitP450 enzim sistemini (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2A4 ve CYP4A9/11) engelleyerek, belirli ilaçların kan düzeylerinin yükselmesine sebep olur. Çeşitli beyin işlevlerinde rol oynar. GABA (Gama aminobütirik asit) reseptörüne bağlanır, noradrenalin ve dopaminin etkisini artırır, MAO (Monoamin oksidaz) inhibisyonu sağlar ve Na kanal reseptörüne de bağlanır. Depresyon tedavisinde kullanılan ana ilaçlarla olan etkileşimleri arasında antidepresanlar, benzodiazepinler, alkol ve barbitüratlar vardır. Anksiyete azaltıcı, sakinleştirici etkileriyle birlikte, baş ağrısı, epilepsi, solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılır. Kava kullanımının yoğunlaşması, GGT (Gama-glutamil transferaz) seviyelerinin artışı

ile ilişkilendirilerek karaciğer toksisitesini düşündürmektedir.(Doğan & Avcı, 2018: 49)

Glycyrrhiza glabra L. (Meyan Kökü)

Fabaceae familyası bitkilerinden olan *Glycyrrhiza glabra* dünyada 'licorice', Türkiye'de ise Meyan kökü olarak bilinir. Birçok kaynakta iltihap önleyici, balgam söktürücü, öksürüğü hafifleten ve hormonlar üzerinde etkisi olan biyolojik özellikleriyle tanımlanmaktadır. Tıbbi amaçlarla, Addison hastalığı, astım, bronşit, peptik ülser, artrit, alerjik rahatsızlıklar ve steroid tedavisi için dahili olarak kullanılır. Ayrıca karaciğeri temizler ve korur. Harici olarak ise meyan kökü, egzama, herpes ve zona tedavisinde yararlıdır. Kadınlarda bu bitki, testosteron seviyelerini düşürür ve aplastik anemiye yardımcı olur. Bunlara ilaveten, meyan kökü özü otoimmün hastalıklarda tedavi edici etkiler sunar ve AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) gibi bağışıklık yetmezliği durumlarında faydalı olabilir. Meyan kökünden elde edilen bileşenler hem östrojenik hem de anti-östrojenik etki gösterir. Bu nedenle, kadınlara özgü hormonlarla ilgili sorunların tedavisinde önemli bir bitkidir. Özellikle dalak ve mideye enerji veren bir tonik olarak kullanılır, kökü birçok formülün içinde yer alır. *Glycyrrhiza glabra*'nın kökleri, genitoüriner hastalıklarda tonik, yumuşatıcı ve müshil olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, antikanser, antiviral, antiülser, antidiyabetik, antioksidan, antitrombotik, antimalaryal, antifungal, antibakteriyel, bağışıklık sistemini güçlendirici, antikonvülsan, antialerjik ve balgam söktürücü özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Bunlara ek olarak antidepresan, hipotansif, hepatoprotektif, spazmolitik ve hafızayı geliştiren etkileri olduğu da gösterilmiştir. (Kaur & ark., 2013: 2470) *G. glabra* 'nın kök bölümlerinden çok sayıda bileşik izole edilmiştir. Suda çözünen biyolojik olarak aktif kompleks, kuru ağırlığının %40-50'sini oluşturur. Bu kompleks nişastaları (%30), triterpenoidleri (glisirizik asit gibi), kumarinleri (glikumarin, glizerin ve glizirol gibi),

flavonları (liquiritin ve liquiritigenin gibi), kalkonları (isoliquiritigenin ve likokalkon A gibi), izoflavonları (örneğin, glabridin), stilbenoidleri, pektinleri, polisakkaritleri, basit şekerleri, sakızları, müsilaj (ksap), amino asitleri, mineral tuzları, asparajinleri, östrojen, tanenler, glikozitleri, proteinleri, reçineleri, sterolleri, uçucu yağları ve diğer çeşitli maddeleri içerir. Glisirizik asit genellikle birincil biyolojik olarak aktif bileşen olarak kabul edilir.(Kaur & ark., 2013: 2470)

Glycyrrhiza glabra (Meyan Kökü) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Araştırmalar, kortikosteroidlerin (deksametazon, hidrokortizon, prednizolon vb.) ve laksatiflerin meyan kökü ile alındığında hipokalemi riskini artırabileceğini göstermiştir. Prednizolon, betametazon, deksametazon gibi glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı, osteoporoz, hiperglisemi ve Cushing sendromu gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Meyan kökünün kortizol seviyelerini artırma potansiyeli bulunduğundan, bu bitkinin düzenli ve yüksek miktarlarda tüketilmesi durumunda yan etkilerin görülme olasılığı artmaktadır.(İstanbulluoğlu & Çelıker, 2018: 291-305) Çalışmalarda, *G. glabra* ekstresinin, sitokrom P450 alt grubu olan CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerinin üretimini artıran pregnan X reseptörü (PXR) aktive edilerek varfarin metabolizmasını hızlandırdığı bildirilmektedir. *Glycyrrhiza glabra*, antihipertansif ilaçların etkisini zayıflatma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, *G. glabra*'nın aspirin ve ibuprofen gibi non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte alınmasının, mide mukozasını koruyarak mide tahrişini azalttığı öne sürülmektedir. Bitki özündeki flavonoidlerin sindirim sistemi irritasyonunu azaltabileceği ve ülserin iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.(Bacanli & ark., 2012: 83)

Echinacea purpurea L. Moench

Asteraceae familyası bitkilerinden olan *Echinacea purpurea* Orta veya Doğu Amerika'da yetişir, farklı türlerine bağlı olarak, kök,

yaprak veya bitkinin tamamı tıbbi amaçlarla kullanılabilir. En yaygın kullanılan türleri *Echinacea purpurea, E. pallida* ve *E. angustifolia*'dır. Echinacea türlerinin temel bileşenleri suda çözünebilen polisakkaritler, yağ, flavonoitler, alkamid ve polienlerdir. Genel olarak, bağışıklık sistemini destekleme (immünomodülatör) özellikleri sebebiyle soğuk algınlığı, grip ve solunum yolu enfeksiyonlarına karşı korunma ve tedavi amaçlı olarak kullanılır. Ayrıca akne ve çıban gibi cilt sorunları ile iyi huylu septisemiye karşı da etkilidir. Ekinezya içeren ürünler kullanıldığında kaşıntı, yüz bölgesinde şişlik, nefeste zorluk, baş dönmesi ve kan basıncında düşüş gibi belirtiler görülebilir. Parenteral kullanıldıklarında, doz miktarına bağlı olarak kısa süreli ateş, bulantı ve kusma gibi yan etkilerle de karşılaşılabilir.(Gruenwald, 2000: 16)

Echinacea purpurea İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Ekinezya bitkisi, kafeik asit türevleri, kikorik asit, flavonoidler ve fenolik asitler gibi bileşenler barındırmaktadır. Bu bitki, bağışıklık sistemini düzenleyici ve iltihap azaltıcı özellikleri nedeniyle dünya genelinde tercih edilmektedir. Ayrıca ekinezyanın özellikle influenza virüslerine karşı antibakteriyel ve antiviral özellikler gösterdiği belirtilmektedir. Klinik in vivo çalışmalarda, 12 sağlıklı katılımcıya günlük 1600 mg *E. purpurea* ekstresi verilmiş ve bununla birlikte kafein, tolbutamid ve midazolam kullanılarak CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A enzim aktiviteleri incelenmiştir. Bulgular, Ekinezya ekstresinin karaciğerin CYP1A2 ve CYP2C9 enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiğini, aynı zamanda CYP3A4 enzim aktivitesini artırdığını ortaya koymuştur. Bu etki, kafein CL/F'sinin (klirens/biyoyararlanım) %27, tolbutamid CL/F'sinin %12 düşmesine ve midazolamın AUC'sinin %23 azalmasına ve sistemik klirensinin %42 artmasına sebep olmuştur. Benzer şekilde, başka bir çalışma da *E. purpurea* ekstresinin CYP1A2'yi engellediğini ve CYP3A4'ü artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, Ekinezya ekstresi ile

birlikte CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinin etkisini gösteren ilaçların kullanılmaması önerilmektedir.(Surana & ark., 2021: 103)

Silybum marianum L. Gaertn. (Devedikeni)

Dünyada Milk thistle adıyla bilinen *Silybum marianum* L. Gaertn. (*Carduus marianus* L.) Asteraceae familyasına ait bir bitkidir. Silybum cinsi, *S. marianum* ve *S. eburneum* olmak üzere iki türü kapsamaktadır.(Karkanis & ark., 2011: 825) Silybin A ve B, isosilybin A ve B, silychristin A, silyhermin, neosilyhermin A, neosilyhermin B, mariamidler A ve B, kuersetin, morin, klorojenik asit ve kafeik asit, devedikeninde bulunan başlıca kimyasal bileşenlerden bazılarıdır.(Surana & ark., 2021: 103) Deve dikeni bitkisinin içerdiği etkin maddeler, bir bitki bileşenleri grubu silimarin olarak adlandırılır. Silimarin, karaciğer zehirlenmelerinde oldukça etkilidir. Özellikle *Amanita phalloides* gibi mantar zehirlenmeleri üzerinde etkisi büyüktür. Bu bileşen, karaciğer hücrelerinin çekirdeklerinde polimeraz A'nın aktivitesini artırarak karaciğerin yeniden doğma yeteneğini güçlendirir. Ayrıca, drogun hem antihepatotoksik özellikleri hem de kolagog etkisi bulunmaktadır. *Amanita phalloides* gibi mantar zehirlenmeleri, kimyasal madde zehirlenmeleri (kloroform, halotan, karbontetraklorür vb.), karaciğer sirozu, kronik iltihaplanma, özellikle viral sarılık ve safra sorunları tedavisinde kullanılmaktadır.(Süzgeç-Selçuk & Eyisan, 2012: 164) Devedikeni sütü ürünleri, *Silybum marianum* bitkisinden elde edilir ve karaciğer rahatsızlıkları (alkolik karaciğer rahatsızlıkları, akut veya kronik viral hepatit, toksin kaynaklı karaciğer hastalıkları gibi) ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılır. Bu ürünler, aynı zamanda bu hastalıklara karşı önlem almak için de yararlıdır. İçerdiği ana aktif bileşenler flavolignan, silimarin ve silibin (%70) olarak belirtilmektedir. Emziren annelerin süt üretimini arttırdığı için tercih edildiği rapor edilmiştir. Ayrıca, yatıştırıcı ve antidepresan etkileri

olduğu, dispepsi şikayetlerine de yardımcı olduğu ifade edilmektedir.(İstanbulluoğlu & Çelıker, 2018: 291)

Silybum marianum L. (Devedikeni) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Devediken, sarılık ve karaciğer ve safra kesesi taşlarında yaygın olarak kullanılır ve kanamaları kontrol etmede faydalıdır. Metronidazol, CYP3A4 metabolize edici enzimin bir substratıdır. Yapılan bir klinik çalışmada, devedikeninin metranidazolle eş zamanlı kullanımıyla metronidazolün klirensinde (%29,51) artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, P-gp ve CYP3A4'ün indüksiyonu nedeniyle yarılanma ömrü, Cmax ve AUC'yi azaltmıştır. Deve dikeni, losartanın aktif metaboliti olan E-3174'ün AUC'sini azaltmış ve losartanın AUC'sini artırmış. Bu durum yapılan başka bir klinik çalışmada bildirilmiştir. Çalışma, losartan AUC'sindeki azalmanın CYP2C9 inhibisyonuna bağlı olduğunu bildirmiştir. Talinolol maksimum konsantrasyonu, insan çalışmalarında plasebo tedavisine kıyasla deve dikeni ile eş zamanlı uygulama sonrasında potansiyel olarak yükselmiştir. Talinololün AUC'si %36,2 artmış ve talinololün oral klirensi, P-gp inhibisyonu yoluyla deve dikeni-talinolol eş zamanlı uygulaması sırasında %23,1 azalmıştır.(Surana & ark., 2021: 103)

Passiflora incarnata L. (Çarkıfelek)

Passifloraceae ailesine ait bu bitki, Türkiye'de çarkıfelek otu ve fırıldak çiçeği gibi adlarla bilinmektedir. Bitkinin toprak üstü kısımları drog olarak kullanılır. (Karadağli, 2019: 243) İçerdiği ana bileşenler alkaloitler, flavonoitler, triterpenik yapıda saponinler ve siyanogenetik glikositlerdir.(Claeson, 2014) Bitki genellikle uykusuzluk ve sinirsel rahatsızlıkların tedavisinde tercih edilir. Bunun yanı sıra, merkezi sinir sistemini etkileyerek anksiyete ve sinir bozukluklarında sakinleştirici olarak da işe yarar.(Süzgeç-Selçuk & Eyisan, 2012: 164) Ayrıca *P. incarnata*, insomnia ve kaygı için yaygın olarak kullanılan bir geleneksel Avrupa tedavisidir ve aynı zamanda homeopatik bir ilaçtır. Farklı ülkelerde birçok farklı

amaçla kullanılmıştır. Türkiye de ise dismenore, epilepsi, uykusuzluk, nevroz ve nevralji gibi hastalık durumlarında kullanılmıştır.(Dhawan & ark., 2004: 1)

Passiflora incarnata L. İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: *P. incarnata*'nın beyindeki GABA (Gamaaminobütürik asit) düzeylerini artırdığı düşünülmektedir. Etkilerinin anksiyete tedavisinde kullanılan *Valeriana officinalis* veya *Piper methysticum* kadar güçlü olmadığı bildirilmiştir. *P. incarnata* bitkisi, antikonvülzanlar (fenitoin), benzodiazepinler (alprazolam, lorazepam, diazepam), trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin), barbitüratlar, trankilizanlar ve uykusuzluk tedavisinde kullanılan zolpidem, eszopiklon ile alındığında sedatif etkilerde artışa yol açabilir. Antikoagülan ilaçların (klopidogrel, varfarin) etkisini artırabilir. Ayrıca MAO inhibitörleri (izokarboksazid, fenelzin, tranilsipromin) ile etkileşerek onların etkilerini artırabilir. *Piper methysticum*, zayıf MAO inhibitörü özellikleri taşıdığından *P. incarnata* ile etkileşebilme potansiyeline sahiptir. Bunun yanı sıra, likopen içeriğinden dolayı likopen takviyeleri ile alındığında da etkilerinin artabileceği düşünülebilir. *P. incarnata*'da bulunan krisinin anksiyolitik etkisi incelenmiş ve midazolam ile benzer etkiler sergilediği belirlenmiştir. *P. incarnata*'nın IL-6 sinyalizasyonunu engelleyerek COX-2 ekspresyonunu azaltarak antienflamatuar bir etki sağladığı gösterilmiştir.(Karadağli, 2019: 243)

Humulus lupulus L. (Şerbetçi otu)

Humulus, Cannabaceae familyasına ait bir cinstir ve genellikle şerbetçiotu olarak adlandırılır. Bu çok yıllık otsu bitkiler ilkbaharda yeni sürgünler üreterek hızla büyür ve soğuğa dayanabilen dayanıklı kök sistemleri nedeniyle sonbaharda yeniden büyüyebilir. Çok yüksek bir büyüme oranlarına sahiptirler ve 20-50 cm yüksekliğe ulaşabilirler. Humulus'un en iyi bilinen türü *Humulus lupulus*'tur. Strobili kısımlarının drog olarak çok çeşitli kullanım

alanları bulunmaktadır. Özellikle uyku problemleri, baş ağrıları, huzursuzluk, mide rahatsızlıkları, iştahsızlık, diş ve kulak ağrıları, nevrit, cüzzam, tüberküloz, asbestoz, silikoz, öksürük, spazmlar, ateş, kaygı, delirium tremens, idrar yolu irritasyonu, ağrı ve karaciğer hastalıkları gibi durumlar için kullanıldığı belirtilmiştir.(El-Chaghaby & ark., 2025: 20) Anksiyolitik ve hipnotik etkiler, çeşitli biyolojik olarak aktif bileşiklerin bir araya gelip sinerjistik etki göstermesiyle oluşur. Lupuli flos, floroglusinoller (α-asitler (humulon ve türevleri), β-asitler (lupulon ve türevleri) ve bunların parçalanma ürünü 2-metil-3-buten-2-ol), flavonoidler (ksantohumol) ve terpenler (β-mirsen, β-karyofilen) içeren reçineler bulundurur.(Czigle & ark., 2023: e16149)

Humulus lupulus L. İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Şerbetçiotu reçinesinin bazı bileşenleri (bozunma ürünü 2-metil-3-büten-2-ol dahil), GABA reseptörlerini düzenleyerek GABA aktivitesini artırır. Etkileşimler hem farmakokinetik hem de farmakodinamik düzeylerde meydana gelir. Lupuli özütü CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 enzimlerinin inhibitörüdür. Şerbetçiotunda bulunan prenile edilmiş bir flavonoid olan 8-Prenilnaringenin, çoklu ilaç direnciyle ilişkili taşıyıcılar olan P-glikoprotein ve MRP1'in bir inhibitörüdür.(El-Chaghaby & ark., 2025: 20) Şerbetçiotu bitkisinden elde edilen reçinenin bazı bileşenleri (parçalanma ürünü 2-metil-3-büten-2-ol dahil) GABAA reseptörlerini modüle ederek GABA aktivitesini arttırır. Şerbetçiotu çiçeklerinden elde edilen ekstrakt, melatonin reseptörü MT1 için bir agonist görevi görürken, α- ve β-asitler melatonin reseptörlerini etkilemez. Humulus'taki aktif bileşenlerin α2-agonistik bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (β-mirsen gibi). Ek olarak, şerbetçiotu çiçekleri, östrojenik aktiviteye sahip çeşitli bileşenler içerir (prenillenmiş flavonoid 6-prenilnaringenin gibi). Prenilflavonoidler (ksantohumol, isoxanthohumol ve 8-prenilnaringenin) aromataz aktivitesini etkileyebilir ve östrojen üretimini azaltabilir.

Etkileşimler hem farmakokinetik hem de farmakodinamik düzeylerde meydana gelir. Şerbetçiotu özü CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 için inhibe edici özellik gösterir. Ayrıca, 8-prenilnaringenin, P-glikoprotein ve MRP1 dahil olmak üzere çoklu ilaç direnci ile ilişkili taşıyıcıların bir inhibitörüdür.(Czigle & ark., 2023: e16149)

Lavandula angustifolia Mill. (Lavanta)

Lavantalar, Lamiaceae ailesine ait olan Lavandula türleridir ve toplamda 39 farklı tür, birçok melez ve yaklaşık 400 resmi kültürü içermektedir. Lavandula türleri, koku, aroma ve ilaç sektörlerinde yüksek miktarda uçucu yağ üreterek büyük bir ekonomik değer taşımaktadır. Lavanta yağları, yaprakların ve çiçeklerin yüzeyinde bulunan glandüler trikomlar aracılığıyla üretilir ve bu yağların kimyasal bileşimleri, farklı kimyasal bileşenlerden dolayı önemli bir ilgi görmektedir. Bu yağların ana bileşenleri arasında monoterpenoidler (linalool, linalil asetat, 1,8-Cineole, β-ocimene, terpinen-4-ol ve kafur), seskiterpenoidler (β-karyofilen ve nerolidol) ile diğer terpenoid bileşenler (örneğin perilil alkol) bulunmaktadır.(Salehi & ark., 2018: 1934578X1801301037) Lavanta (*Lavandula angustifolia* Mill.) tıbbi ve aromatik yanlarıyla dünya çapında yaygın bir şekilde yetiştirilen kıymetli bir bitkidir. İçerisindeki uçucu yağlar, özellikle linalool ve linalil asetat, ilaç, kozmetik ve gıda sektörlerinde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.(Dogan, 2025) Lavantanın farmakolojik özellikleri, içindeki kimyasal maddelerin biyolojik etkileri ile yakından bağlantılıdır ve bu durum tıbbi kullanımlarını artırmıştır. Lavanta denilince, genellikle akla gelen ilk etki güçlü bir rahatlatıcı, sakinleştirici ve stres azaltıcı olmasıdır. Antidepresan etkisi ile bilinen lavanta, kaygıyı ve endişeyi azaltmak, zihni dinlendirmek ve ruh halini iyileştirmek için tercih edilmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, lavanta ekstresinin antidepresan etkilerinin, sentetik antidepresanlara benzer seviyede olduğunu göstermişlerdir.

Aynı zamanda lavantanın oldukça güçlü bir antibakteriyel özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir.(Akyön & Özel, 2024: 17)

Lavandula angustifolia Mill. İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: *L. angustifolia*'nın yapısındaki etkin bileşenlerden biri olan linalol, glutamata bağlanarak GABA düzeyini artırır ve bu da sedatif bir etki yaratır. Bu nedenle, merkezi sinir sistemi depresanlarıyla ve antikonvülsanlarla birlikte kullanıldığında sinerjik bir etki oluşturur. *L. angustifolia*'nın anksiyolitik ve antidepresan etkileri, N-metil-D-aspartat reseptör antagonizması ve serotonin taşınımının engellenmesi sonucu oluşabileceği belirtilmektedir. Barbitüratlar veya kloral hidrat ile eş zamanlı olarak *L. angustifolia* alındığında, sıçanlarda narkotik etkilerin arttığı görülmüştür ve uyku süresinde uzama meydana gelmiştir. Genellikle *V. officinalis* ve *P. methysticum* ile alındıklarında daha etkili bir sedasyon sağladıkları ifade edilmektedir. *L. angustifolia*, değişik miktarlarda kumarin bulundurur ve bu da teorik olarak antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar ve NSAID'lerle birlikte kan sulandırıcı etkisini artırabileceği anlamına gelir. Bunun yanında 1,8-sineol içeriği sebebiyle kolesterol düşürücülerle etkileşime geçerek HMG-CoA enzimi inhibisyonu yoluyla kolesterolü düşürme etkisini artırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, bevacizumab gibi antianjiyogenik ilaçların kardiyovasküler komplikasyonlarını artırabileceği de rapor edilmiştir. Silexan isimli farmasötik amaçlı kullanılan *L. angustifolia*, yüksek ester içeriği ve düşük sineol miktarı ile ağız yoluna uygun bir üründür. Tekrar eden dozlar ile yapılan bir araştırmada, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir.(Karadağli, 2019: 243)

Camellia sinensis L. Kuntze (Yeşil Çay)

Yeşil çay, Theaceae familyasına ait *Camellia sinensis* adlı bitkinin yapraklarından elde edilmekte olup asırlardır Doğu tıbbının bir parçası olmuştur. Dünyada sudan sonra en çok tercih edilen

içecek konumundadır. Yeşil çayın ana bileşenleri kateşinler, kafein ve özel bir amino asit olan theanindir.(Wanwimolruk & ark., 2014: 869) Yeşil çay, "fermente edilmemiş" bir çeşit çaydır ve siyah çay ya da oolong çayına göre daha yüksek miktarda kateşin barındırır. Kateşinler, in vitro ve in vivo olarak etkili antioksidan özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, bu çay türünün antioksidan kapasitesini artıran bazı mineral ve vitaminler de içerir. Günümüzde en az 30 farklı ülkede yetiştirilmektedir. Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bilinen bu bitki, Ayurveda, Unani ve Homeopati gibi çeşitli geleneksel tıp sistemlerinde de oldukça popülerdir.(Namita & ark., 2012: 52) Araştırmalar yeşil çayın birçok faydalı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bu etkiler arasında antioksidan, antienflamatuar, antimutajenik, antikanserojenik, antianjiyogenik, apoptotik, obeziteyi önleyici, kolesterolü düşürücü (hipolipidemik), damar sertliğini önleyici (antiarteriosklerotik), antidiabetik, antibakteriyel, antiviral ve yaşlanmayı yavaşlatıcı özellikler bulunmaktadır. Yeşil çayın sağlık açısından olumlu etkilerinin, özellikle içeriğindeki kateşinlerden kaynaklandığı vurgulanmaktadır.(Şahin & Özdemir, 2006: 24)

Camellia sinensis L. Kuntze (Yeşil Çay) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları:

Yeşil çayın bileşenleri, birçok ilaçla benzer yollarla emilir, metabolize edilir veya atılır. Bu durum, yeşil çay bileşenlerinin ilaçlarla etkileşime girmesini olası hale getirir. Örneğin yüksek tansiyon riskine yol açabileceği için yeşil çayın, selektif olmayan monoamin oksidaz inhibitörleri ve katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri ile kullanılmaması önerilmektedir. Yeşil çay ile CYP1A2 inhibitörlerinin aynı anda alınması, plazmada kafein seviyesinin yükselmesine yol açarak bulantı, titreme ve kalp çarpıntısı gibi yan etkilerin görülmesine neden olabilir. Yeşil çayın içindeki kafein, merkezi sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi dolayısıyla nikotin ve amfetamin gibi sinir sistemi uyarıcıları,

salbutamol ve terbutalin gibi seçici beta-2-adrenerjik reseptör agonistleri, adrenalin ve efedrin gibi sempatomimetik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca, demir emiliminde düşüşe neden olabileceği için demir takviyeleriyle birlikte alınmaması gerekmektedir.(Kelleci & ark., 2013: 85)

Ayrıca yeşil çayla yapılan çalışmalar sonucunda aşağıda verilen sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. Yeşil çay kateşinin, 4 haftalık ön çalışmanın sonucunda CYP1A2(sitokrom P450 1A2), CYP12D6 ve CYP12C9 aktivitelerinde bir değişim yaratmadığı bildirilmiştir. Ancak, yeşil çay ön işlemi sonucu, yeşil çay kateşinin etkisiyle CYP3A4 aktivitesinde ufak bir inhibisyona işaret eden buspiron AUC' sinde (eğri altında kalan alan) %20'lik önemli bir artışa yol açmıştır. Kurutulmuş yeşil çay yapraklarının yüksek düzeyde K vitamini barındırdığı bilinmesine rağmen, demlenmiş yeşil çay genelde önemli bir vitamin kaynağı olarak değerlendirilmez. Bu duruma ek olarak, demlenmiş yeşil çay büyük miktarlarda tüketildiğinde, varfarinin kan sulandırıcı etkisini azaltma potansiyeline sahiptir. Örneğin mekanik kalp kapağı bulunan varfarin tedavisi alan 44 yaşındaki bir hastanın INR değerinin, fazla miktarda demlenmiş yeşil çay içmeye başladığında belirgin bir şekilde düşmeye başladığı bildirilmiştir.(Wanwimolruk & ark., 2014: 869)

Urtica dioica L. (Isırgan otu)

Urtica dioica L. (ısırgan otu), Urticaceae familyasına ve Urtica cinsine ait, Avrasya'ya özgü, otsu, çok yıllık çiçekli bir bitkidir. Isırgan otu, sindirimi kolay, mineraller (özellikle demir), C vitamini ve provitamin A açısından zengin, çok besleyici bir besindir. Isırgan otu, farmakolojik açıdan önemli biyoaktif bileşenler bakımından zengin bir kaynaktır. Etnofarmakolojide tedavi edici yararları olan bir bitki olarak değerlendirilir ve hem hastalıkları önleyebilme hem de tedavi edebilme yeteneğine sahiptir. Bu bitkide bulunan başlıca biyoaktif bileşenler arasında terpenoidler,

spingolipidler, steroidler, lignanlar, flavanoidler ve diğer alkaloidler yer almaktadır.(Dhouibi & ark., 2020: 67) Isırgan otunun birçok kullanımı mevcuttur. Isırgan otunun kökü, iyi huylu prostat hiperplazisi ile ilişkili miksomatik zorlukları tedavi etmek için kullanılırken, yaprakları artrit, romatizma ve alerjik rinit tedavisinde kullanılır. Yaprakları lif, mineral, vitamin ve polifenoller ve karotenoidler gibi antioksidan bileşiklerin yanı sıra polifenoller ve karotenoidler gibi antioksidan bileşikler açısından da zengindir. Isırgan otu, bitkinin tüm kısımlarında (yapraklar, gövdeler, kökler ve tohumlar) antiproliferatif, antienflamatuar, antioksidan, ağrı kesici, enfeksiyon önleyici, tansiyon düşürücü ve ülser önleyici özelliklerin yanı sıra kardiyovasküler hastalıkları önleme yeteneğine de sahiptir.(Bhusal & ark., 2022)

Geleneksel tıpta ise ısırgan kökü idrar söktürme etkisi için, 'kan temizleme' karışımlarında bir bileşen olarak, su toplamasına karşı erken evre prostatit, romatizmal hastalıklar ve gut hastalığı için kullanılır. Ayrıca ısırgan otu kökü kepeğe karşı haricen kullanılmak üzere saç losyonu veya şampuanlarda da yer alır.(Biró-Sándor, 2012)

Urtica dioica L. (Isırgan otu) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Böbrek rahatsızlıkları olan hastalarda aşırı duyarlılık vakaları bildirilmiştir. Isırgan otunun toprak üstü kısımları idrar akışını hızlandırır. Bu nedenle, hastanın diyabet veya böbrek rahatsızlığı olup olmadığı konusunda hekime bilgi vermesi önerilir. Ayrıca böbrek rahatsızlığı olan hastalarda idrar söktürücü tedaviyi şiddetlendirebilen idrar söktürücü bir etki de yer alır. Bu nedenle diüretiklerle kullanımına dikkat edilmelidir. Isırgan otunun toprak üstü kısımları alımın ardından kan şekerini düşürür ve eş zamanlı antidiyabetiklerin etkisini, yüksek veya düşük kan basıncını artırabilir. *Urtica* türlerinin ayrıca MSS depresan ilaçların etkisini artırdığı da bildirilmiştir. *Urtica*'nın topraküstü kısımlarının lorazepam (Ativan), fenobarbital (Donnatal), klonazepam (Klonopin), zolpidem (Ambien) ve diğerleri dahil olmak üzere

sakinleştiricilerle eş zamanlı kullanımı uyuşukluğa ve sersemliğe yol açabilir.(Taheri & ark., 2022: 4024331)

Achillea millefolium L. (Civanperçemi)

Civanperçemi olarak bilinen *Achillea millefolium*, yaygın olarak yetişen, Asteraceae familyasına ait olan çok yıllık bir bitkidir. Bu bitki, esasen Avrupa ve Batı Asya kökenli olmasına rağmen, Kuzey Amerika gibi birçok ılıman bölgede de yaygın olarak bulunur. Türkiye'de yaklaşık 40 farklı türü bulunmaktadır ve bunlar çeşitli alanlarda geniş bir yayılım gösterir. Civanperçemi, çeşitli cilt hastalıkları ve sindirim sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Farmakolojik etkileri, farklı anti-inflamatuar, hemostatik ve spazmolitik etkilere sahip bileşik gruplarından gelmektedir.(Zöngür, 2023: 906) Bu bitki geleneksel olarak menstrüel düzensizliklerin tedavisinde, ateşi düşürmekte, karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıklarında ve kardiyovasküler sorunlarda kullanılmaktadır. *Achillea millefolium* L. 'nin, parazitleri temizleyici, iltihap önleyici, sinirleri sakinleştirici, virüslere karşı etken, gebelik önleyici, diüretik, terletici, kadınlarda adet düzenleyici, ateş düşürücü olarak etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca baş ve boğaz rahatsızlıklarında panik atakta, romatizma ve mide ülselerinde faydalı olduğuna dair raporlar bulunmaktadır. *Achillea millefolium* L. bitkisi, birçok diğer bitki türünde olduğu gibi, tam olarak kullanıldığında, içindeki fitokimyasal bileşenlerin bir araya gelerek oluşturduğu sinerjik etkiler sayesinde çeşitli faydalar sağlar. Ancak bu fitokimyasalların her birinin kendine özgü etkileri de vardır. Kanama durdurma yeteneği, hemostatik özelliği bulunan akillein adlı alkaloidden ve kumarinden kaynaklanmaktadır. Antispazmodik özellikleri ise, sinarozit ve cosmosiin adında iki flavonoit bileşikten ve kolin isimli bir aminoasitten gelmektedir. Antienflamatuvar ve antipüritik etki, azulen, kamazulen, seskiterpen, tanen ve mentol ile kafur gibi uçucu yağlardan elde edilir. Ayrıca lokal analjezik etkisi salisilik asit, öjenol ve mentolden kaynaklanırken, antipiretik özelliği salisilik asit

ve gayazulenden gelmektedir. Abortif etkisi tüyondan, diüretik etkisi ise resin ve alditolden oluşmaktadır. Karminatif etki uçucu yağlardan gelirken, ekspektoran etki de yine bu yağlardan sağlanır. Antibakteriyel etki, uçucu yağda bulunan kamazulen, sineol, borneol, kafeik asit, kafur ve ökaliptol sayesinde ortaya çıkar. Antifungal etki ise flavonoitlerden kaynaklanmaktadır.(Eker, 2019)

Achillea millefolium L. (civanperçemi) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: *A. millefolium*'un kan basıncını azaltabileceği ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkisini artırabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. *A. millefolium*, antitrombosit ilaçlar, tansiyon düşürücü ilaçlar, ağrı kesiciler, sakinleştiriciler ve barbitürat türü ilaçlar ile aynı anda kullanılmamalıdır. Antikoagülan etkisi bulunsa da immünosüpresanların varfarin ve *A. millefolium* ile kullanımı, bitkinin kan pıhtılaştırıcı özellik göstermesine yol açabilir. *A. millefolium*'un yüksek tüketimi kan pıhtılaşma hızını azaltabilir. Ayrıca, *A. millefolium*'un kan sulandırıcı Aspirin, Klopidogrel, Diklofenak, İbuprofen, Naproksen, Dalteparin ve Enoksaparin gibi ilaçlarla bir arada alınması morarma ve kanama riskini artırabilir. Bir araştırma, kamazulenin dört belirli insan sitokrom P450 enzimini (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4) nasıl etkilediğini incelemiştir. Bu çalışma sonucunda, CYP1A2'nin CYP3A4'e karşı etkin olduğu ve diğer izoenzimlere göre daha hassas olduğu bulunmuştur. CYP2C9 ve CYP2D6 üzerindeki inhibisyon daha az etkili saptanmıştır. Bu duruma bağlı olarak, *A. millefolium*'daki kamazülen, insanlardaki ilaç metabolizmasında önemli rol oynayan enzimlerin aktivitelerini azaltır ve östrojenler, östradiol, asetaminofen, kodein, eritromisin, diazepam ve siklosporin gibi bu enzimlerle metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Kuersetin, bir bitki pigmenti olan flavonoid türündedir. Kuersetin, ksantin oksidaz ve N-asetiltransferazın aktivitesini artırırken, canlı organizmalardaki CYP3A4 ve CYP1A2 aktivitelerini düşürür. Aynı zamanda,

kuersetin canlı organizmalar üzerindeki P-glikoprotein (Pgp) aktivitesini engellemektedir.(Far & ark., 2023)

Matricaria chamomilla L. (Sarı papatya)

Matricaria chamomilla, genellikle papatya olarak bilinen, Asteraceae familyasına ait tanınmış bir şifalı bitkidir. Tüm tipteki topraklarda büyüyebilen ve soğuk hava koşullarına dayanıklı olan tek yıllık bir bitkidir. *M. chamomilla*, doğu ve güney Avrupa ile kuzey ve batı Asya'ya özgüdür. Bugün ise dünya genelinde oldukça yaygındır. *M. chamomilla,* çeşitli hastalıkları tedavi etmek için birçok ülkede geleneksel olarak kullanılmaktadır; bu hastalıklar arasında sindirim sorunları, soğuk algınlığı, karaciğer hastalıkları, nöropsikiyatrik sorunlar ve solunum rahatsızlıkları yer alır. Bunun yanı sıra, bu bitki ağrı ve enfeksiyonlarla başa çıkmak için, cilt, göz ve ağız hastalıklarını tedavi etmek amacıyla da sıkça kullanılmaktadır.(El Mihyaoui & ark., 2022: 479) *M. chamomilla*'dan elde edilen Flos Chamomillae bitkisi, uzun bir tarih boyunca kullanılmıştır, bu nedenle içinde bulunan bileşenler üzerine pek çok bilimsel çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar farklı yapıda flavonoidlerin, uçucu yağların, monoterpen ve seskiterpen bileşenlerinin yanı sıra kumarin heterozitlerinin, çeşitli asitlerin, öz ve türevlerinin, seskiterpen laktonlarının, bazı vitaminlerin ve fitosterollerin bulunduğunu ortaya koymuştur. Mayıs papatyası çiçeklerindeki en önemli uçucu yağ bileşeni olan kamazulen, eczacılık alanında, gıda, parfüm ve tatlandırıcı (çeşni) sanayisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.(Bayram Emine, 2013: 807)

Matricaria chamomilla L. (Sarı papatya) İlaç Etkileşimleri ve Etkileşim Mekanizmaları: Varfarin ve *M. chamomilla* arasında bitki ve ilaç etkileşimlerine dair kesin bir kanıt bulunmamakla birlikte, kumarin bileşeni nedeniyle teorik bir risk söz konusu olabilir. CYP1A2, papatyadan en fazla etkilenen enzimdir. Sadece çok az antikoagülan etkisi gösteren varfarinin R-enantiyomeri, bu izoenzim sayesinde metabolize edilir ve bu metabolizmanın engellenmesi INR'de

herhangi bir değişiklik yapmaz. Varfarinin antikoagülan etkisi, temelde CYP2C9 tarafından işlenen S-enantiyomerinde görülür. Papatya, bu izoenzimi sadece zayıf bir şekilde etkiler.(Segal & Pilote, 2006: 1281) Bitki, benzodiazepin reseptör bölgesinde hafif bir anksiyolitik etkiye sahip olduğu için, benzodiazepinler veya alkol ile kullanılmamalıdır. Hidroksi kumarinler (umbelliferon, herniarin) içeren bu bitki, varfarin gibi antikoagülan ilaçlarla kullanıldığında ekstra etkiler yaratabilir. Bir vakada varfarin tedavisi görmekte olan ve üst solunum yolu rahatsızlıklarına karşı papatya ürünleri (çay ve vücut losyonu) kullanan yaşlı bir kadın, çok sayıda iç kanama yaşamıştır. Bir araştırmada, papatya uçucu yağının ve önemli bileşenlerinin dört çeşit sitokrom P450 enzimi (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4) üzerindeki inhibe edici etkileri incelenmiştir. CYP1A2, diğer izoformlara göre daha hassas olarak saptanmıştır. Kamazulen cis-spiroeter ve trans-spiroeter CYP1A2 ve CYP3A4'ü güçlü bir şekilde inhibe etmiştir. CYP2C9 ve CYP2D6 ise daha az etkilenmiştir; yalnızca kamazulen ve α-bisabolol CYP2D6 üzerinde inhibe edici etki göstermiştir. Bu nedenle eliminasyon süreci sitokromlar (özellikle CYP1A2) ile ilgili olan ilaçlarla etkileşim yaşanabilir. (Özdemir, 2019)

Kaynakça/References

Akyön, Y. B., & Özel, Ç. A. (2024). Lavanta bitkisinin tıbbi aromatik özellikleri ve *Lavandula angustifolia*'nın doku kültürü uygulamaları. *Tarla bitkilerinde verimlilik ve sürdürülebilirlik*, 17.

Apaydın, İ. N., & Aydın, S. (2018). *Panax ginseng* CA Meyer'in Etkinliği ve Güvenliliği Üzerine Derleme. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 38*(1), 11-23.

Bacanli, M., Başaran, N., & Başaran, A. A. (2012). İlaç-bitkisel ilaç kullanımının toksikolojik sonuçları. *Journal of Literature Pharmacy Sciences, 1*(2), 83-94.

Bamola, N., Verma, P., & Negi, C. (2018). A review on some traditional medicinal plants. *International Journal of Life-Sciences Scientific Research, 4*(1), 1550-1556.

Bayram Emine, D. A. (2013). *Mayıs papatyası (Matricaria recutita L.) çeşitlerinde farklı agronomik uygulamaların bazı verim ve kalite özelliklerine etkisi*. Paper presented at the 10. Tarla Bitkileri Kongresi, Konya.

Bhusal, K. K., Magar, S. K., Thapa, R., Lamsal, A., Bhandari, S., Maharjan, R., . . . Shrestha, J. (2022). Nutritional and pharmacological importance of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): A review. *Heliyon, 8*(6).

Biró-Sándor, Z. (2012). Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., their hybrids or their mixtures, radix. *Report, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment, European Medicines Agency, Amsterdam, Netherlands*.

Choı, K. T. (2008). Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* CA Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica, 29*(9), 1109-1118.

Claeson, R. P. (2014). Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. *European Medicines Agency Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC), 669738/2013*.

Czigle, S., Nagy, M., Mladěnka, P., & Tóth, J. (2023). Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions—part I. Herbal medicines of the central nervous system. *PeerJ, 11*, e16149.

Dhawan, K., Dhawan, S., & Sharma, A. (2004). Passiflora: a review update. *Journal of ethnopharmacology, 94*(1), 1-23.

Dhouibi, R., Affes, H., Salem, M. B., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K. M., & Ksouda, K. (2020). Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress in biophysics and molecular biology, 150*, 67-77.

Dogan, M. (2025). *Tıbbi ve Aromatik Bir Bitki Olarak Lavantanın (Lavandula angustifolia Mill.) Doku Kültürü Teknikleriyle Üretimi: Bir Derleme*. Paper presented at the 2nd International Conference on Recent and Innovative Results in Engineering and Technology, Konya

Doğan, Ö., & Avcı, A. (2018). Bitkilerle tedavi ve ilaç etkileşimleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Public Health-Special Topic, 4*(1), 49-54.

Eker, A. (2019). *İzole sıçan uterus kasılmaları üzerinde civanperçemi ekstresinin etkisi.* (Yüksek lisans), Necmettin Erbakan University (Turkey), Konya.

El-Chaghaby, G. A., Sevindik, E., Sevindik, M., Koçer, O., & Uysal, I. (2025). *Humulus* species: a traditional medicinal plant and its modern pharmacological importance. *Prospects in Pharmaceutical Sciences, 23*(4), 20-28.

El Mihyaoui, A., Esteves da Silva, J. C., Charfi, S., Candela Castillo, M. E., Lamarti, A., & Arnao, M. B. (2022). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): a review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life, 12*(4), 479.

Far, B. F., Behzad, G., & Khalili, H. (2023). *Achillea millefolium*: Mechanism of action, pharmacokinetic, clinical drug-drug interactions and tolerability. *Heliyon, 9*(12).

Faydaoğlu, E., & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty, 11*(1), 52-67.

Gezmen Karadağ, M., Türközü, D., & Topağaç Kapucu, D. (2013). Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Medeniyet Medical Journal, 28*(4), 164-170.

Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., & Özgen, U. (2021). Varfarin ve Bitkisel Ürünlerle Etkileşimi: Vaka raporları, Preklinik ve Klinik Çalışmalar. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 46*(2), 179-202.

Göktaş, Ö., & Gıdık, B. (2019). Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım alanları. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2*(1), 145-151.

Gruenwald, J. (2000). PDR for Herbal Medicines (Aloe, Echinacea, Flax, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Licorice, Senna, St John's Wort). *Montvale, New Jersey: Medical Economics Company*, 16-18.

İstanbulluoğlu, S., & Çelıker, A. (2018). İlaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin önlenmesinde eczacının rolü. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 43*(3), 291-305.

Kalkan, Ş. (2017). Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşmeleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 31*(1), 41-50.

Karadağli, S. S. (2019). Yaygın olarak kullanılan sedatif etkili tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 44*(3), 243-253.

Karkanis, A., Bilalis, D., & Efthimiadou, A. (2011). Cultivation of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.), a medicinal weed. *Industrial Crops and Products, 34*(1), 825-830.

Kaur, R., Kaur, H., & Dhindsa, A. S. (2013). *Glycyrrhiza glabra*: a phytopharmacological review. *International journal of pharmaceutical Sciences and Research, 4*(7), 2470.

Kelleci, F., Sipahi, H., Charehsaz, M., & Aydın, A. (2013). Yeşil çay ve ilaç etkileşimleri. *Journal of Literature Pharmacy Sciences, 2*(2), 85-92.

Mai, N. T. Q., Hieu, N. V., Ngan, T. T., Van Anh, T., Van Linh, P., & Thu Phuong, N. T. (2025). Impact of *Ginkgo biloba* drug interactions on bleeding risk and coagulation profiles: A comprehensive analysis. *PLoS One, 20*(4), e0321804.

Mullaicharam, A., & Halligudi, N. (2018). St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A Review of its Chemistry, Pharmacology and Clinical properties. *International Journal of Research In Phytochemical And Pharmacological Sciences, 1*(1), 5-11.

Namita, P., Mukesh, R., & Vijay, K. J. (2012). *Camellia sinensis* (green tea): a review. *Global journal of pharmacology, 6*(2), 52-59.

Nandhini, S., Narayanan, K. B., & Ilango, K. (2018). *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian Journal Pharm Clinical Research, 11*(1), 36-41.

Özdemir, M. (2019). *Matricaria chamomilla l. (mayıs papatyası) bitkisi üzerinde farmakope araştırmaları ve antimikrobiyal aktivite çalışmaları.* (Yüksek Lisans tezi), İstanbul Üniversitesi İstanbul.

Salehi, B., Mnayer, D., Özçelik, B., Altin, G., Kasapoğlu, K. N., Daskaya-Dikmen, C., . . . Sen, S. (2018). Plants of the genus *Lavandula*: From farm to pharmacy. *Natural Product Communications, 13*(10), 1934578X1801301037.

Segal, R., & Pilote, L. (2006). Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Canadian Medical Assosiatıın Journal, 174*(9), 1281-1282. doi:10.1503/cmaj.051191

Shang, A., Cao, S.-Y., Xu, X.-Y., Gan, R.-Y., Tang, G.-Y., Corke, H., . . . Li, H.-B. (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods, 8*(7), 246.

Surana, A. R., Agrawal, S. P., Kumbhare, M. R., & Gaikwad, S. B. (2021). Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 7*(1), 103.

Süzgeç-Selçuk, S., & Eyisan, S. (2012). Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar. *Marmara Pharmaceutical Journal, 16*(3), 164-180.

Şahin, H., & Özdemir, F. (2006). Yeşil çayın sağlık üzerine etkisi. *Türkiye, 9*, 24-26.

Şengül, F., Çakır, M., Öztürk, B., Çakmak, A., & Vatansev, H. (2021). Sarı kantaron'a dair (*Hypericum perforatum* L.): Morfoloji, etki mekanizmaları, aktivite, yan etkileri ve ilaç etkileşimlerinin incelenmesi. *Doğal Yaşam Tıbbı Dergisi, 3*(1), 1-37.

Taheri, Y., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Merghany, R. M., . . . Sener, B. (2022). *Urtica dioica*-derived phytochemicals for pharmacological and therapeutic applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2022*(1), 4024331.

Taneri, P. E. (2017). *Yaşlılarda ilaç ve bitkisel ürün kullanım sıklığı, ilaç-ilaç ve ilaç-bitki etkileşimleri: kentsel ve kırsal mahalle örnekleri.* (Uzmanlık tezi), Bursa Uludag University (Turkey), Bursa.

Wanwimolruk, S., Phopin, K., & Prachayasittikul, V. (2014). Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI journal, 13*, 869.

Zöngür, A. (2023). *Achillea millefolium* (Civanperçemi) Bitkisinin Uçucu Yağlarının Antimikrobiyal ve Antifungal Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology, 13*(2), 906-913.


BİDGE