



Gıda Desteklerinin ve Bitkisel Ürünlerin Yaşlılarda Akılcı ve Güvenli Kullanımı

Rational and Safe Usage of Food Supplements and Herbal Products in Elderly

Prof. Dr. Terken BAYDAR, Doç. Dr. Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Günümüzde iyi tanı tekniklerinin ve yeni birçok ilacın geliştirilmesiyle beklenen yaşam süresi belirgin bir şekilde uzamaktadır. Dünya genelinde geriyatrik popülasyonun 2020 yılında 232 milyona ve 2030 yılında ise 1.4 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. Yaşlılarda görülen kronik ve kompleks hastalıklar, hekimlerin bu riskli popülasyona polifarmasi uygulamalarını neredeyse zorunlu duruma getirmektedir. Bunun yanı sıra, yaş ilerledikçe, özellikle çevrenin ve yazılı/görsel basının etkisiyle farklı gıda desteklerine ve bitkisel ürün kullanımına ilgi ve talep artmaktadır. Genel olarak polifarmasi uygulamaları sonucu oluşması muhtemel ilaç-ilaç etkileşimleri bilinse de, ilaç-gıda desteği veya ilaç-bitkisel ürün kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek ilaç etkileşmelerini çoğunu bilmek veya öngörmek oldukça güçtür. Gıda desteği veya bitkisel ürünle birlikte ilaç kullanan yaşlılar, ciddi bir istenmeyen durumla karşı karşıya kalıncaya kadar doktorunu ve ilgili sağlık personelini genellikle bilgilendirmemektedir. Bu nedenle yaşlıların ilaç, gıda desteği ve bitkisel ürün kullanımını sağlık personeli çok yakından takip etmeli ve mümkün olduğunca ilaç ve bu ürünlerin beraber kullanımından kaçınmasını önermelidir. Bu derleme kapsamında yaşlılarda gıda desteklerinin ve bitkisel ürünlerin akılcı ve güvenli kullanımından ve bu ürünler ile ilaçlar arası olası etkileşmelerinden söz edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, gıda desteği, bitkisel ürün, akılcı ilaç kullanımı

SUMMARY

Today, life expectancy is significantly increasing due to good diagnosis techniques and several novel drugs. Through the globe, geriatric population is expected to reach to 232 million in 2020 and 1.4 billion in 2030. Due to chronic and complex diseases in elderly, doctors are almost forced to apply polypharmacy. In addition, as age increases, especially due to effects of the neighborhood and visual/printed media, demand and interest to food supplements and herbal products continuously increases. Though drug-drug interactions due to polypharmacy are generally known, knowing or predicting drug-food supplement or drug-herbal product interactions is very hard. Elderly population using food supplements or herbal products among with drugs, usually do not inform their doctors or medical personnel unless they observe a serious side effect. Therefore, medical personnel should closely follow their food supplement or herbal product use and should suggest avoiding the use of drugs and these products together. This review will focus on the use of food supplements and herbal products in elderly and their possible drug interactions.

Key Words: Geriatrics, food supplement, herbal product, rational drug use

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Terken BAYDAR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye Yerleşkesi, ANKARA
E-posta: tbaydar@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Özellikle çevresel temas sonucu birçok kimyasal maddenin özellikle fertilité üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, doğurganlığın göreceli olarak azalmasıyla dünya nüfusu hızla yaşlanmaktadır. Günümüzde “geriatrik popülasyon” 65 yaş ve üzeri kabul edilmektedir (1). Tüm dünya genelinde hijyen koşullarının iyileşmesi, iyi tanı tekniklerinin geliştirilmesi, yan etkisi düşük ve güvenliliği yüksek yeni ilaçların kullanımı ve ekonomik koşulların iyileşmesiyle yaşam süresinin uzadığı bilinmektedir. 1990'larda erkekler için beklenen yaşam süresi 70.7 yıl iken, bu süre 2000 yılında 71.9 yıla ulaşmıştır. Kadınlar için ise 1990'da beklenen yaşam süresi 76.9 iken, 2000 yılında bu süre 78.2 yıla çıkmıştır. Dünyanın en uzun ortalama yaşam süresine sahip ülkesi 83.5 yıl ile Andorra'dır. Türkiye'de ise 2008 yılı itibarıyla beklenen yaşam süresi Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 73.6 yıl, 2012 itibarıyla 75 yıl olarak açıklanmıştır (2). Yayınlanan bu rapora göre, ülkemizde beklenen ortalama yaşam süresi 2008 yılında erkekler için 71.4 ve kadınlar için 75.8 iken, 2012'de erkekler için 72, kadınlar için 78 olarak belirlenmiştir. Bu da tüm dünya gibi ülkemizde de beklenen yaşam süresinde önemli artış olduğunu göstermektedir (3).

TÜİK verilerine göre, 2013 yılında %7.7 olan yaşlı nüfus oranı, nüfus projeksiyonlarına göre 2023 yılında %10.2'ye, 2050 yılında %20.8'e, 2075 yılında ise %27.7'ye yükselecektir. Türkiye nüfusunun ortanca yaşı 2050'de 42.9 ve 2075'te 47.4 olarak öngörülmektedir. Erkeklerde 2050'de 41.8 olacak olan ortanca yaşın, 2075'te 46'ya çıkacağı; kadınlarda 2050'de 44'e ve 2075'te 48.7'ye ulaşacağı önerilmektedir (4,5). Dünya genelinde ise, 2005 yılında gelişmiş ülkelerde ise 65 yaş ve üzerinde 146 milyon insan olduğu; 2020 yılında bunun 232 milyona ve 2030 yılında ise 1.4 milyara ulaşacağı öngörülmektedir (6). 2012 yılında en yüksek yaşlı nüfus oranına sahip olan ilk üç ülke sırasıyla %24.4 ile Japonya, %21.1 ile Almanya ve %20.8 ile İtalya'dır. Türkiye 2012 yılındaki bu sıralamada 91. sırada yer almaktadır (7,8).

Yaşla birlikte entelektüel ve metabolik kapasite, hareket ve buna bağlı olarak da sosyalleşme azalır. Özellikle sosyal izolasyon, yorgunluk hissi, majör/minör depresyon, kendini aşağı görme, kendine güvensizlik ve vücut imaj bozukluğu gibi psikolojik bozukluklarda ciddi oranda bir artış görülür (9). 65 yaş üstündeki bireylerin %90'ında en az bir kronik hastalığın olduğu görülmektedir (10). Yaşla birlikte en büyük artış kas-is-

kelet sistemi hastalıkları, kalp-damar hastalıkları ve endokrin sistem hastalıklarında olmaktadır. Ayrıca gastrointestinal, renal, genitoüriner ve dermatolojik bozukluklar, pulmoner sistem hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve kanser sıklığı artış göstermektedir (11). Bu hastalıkların cinsiyete göre görülme sıklığına bakıldığında, erkeklerde kardiyovasküler sistem hastalıkları; kadınlarda ise diyabet, hipertansiyon ve kas-iskelet sistemi hastalıkları (osteoartrit, osteoporoz) daha sık ortaya çıktığı ifade edilmektedir (12). Bu nedenlerle çoğunlukla yaşlılarda ilaç kullanımı artar ve polifarmasi uygulaması kaçınılmazdır. Güvenli ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde ise en önemli risk gruplarını çocuklar ve yaşlılar oluşturmaktadır.

YAŞLILARDA GIDA DESTEKLEYİCİLERİNİN AKILCI ve GÜVENLİ KULLANIMI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1985 yılında “rasyonel = akılcı” ilaç kullanımını şöyle tanımlamıştır: “Hastaların ilaçları klinik gereksinimlerine göre uygun şekilde, kendi gereksinimlerine göre uygun dozlarda, yeterli bir sürede, kendilerine ve yaşadıkları toplumlara en düşük maliyette olacak şekilde almalarıdır” (13).

Yaşlıların güvenli olduğuna inandıkları ve genel sağlık durumlarını düzelterek kullanıldığı birçok gıda destekleyicisi bulunmaktadır. Gerek çevrelerinden gelen, gerekse basın yoluyla gördükleri/duydıkları öneriler doğrultusunda birçok gıda takviyesi aldıkları görülmektedir. Ancak, bu kullanım düzeyini gösteren bilimsel veri eksikliği bulunmaktadır. Bu gıda destekleyicileri besinlerle alınabilecek besin öğeleri (örn. vitaminler) ve bunların kombinasyonları olabilirler. Ayrıca, yaşlanmayı geciktirdiği düşünülen veya var olan iyi sağlık durumunun korunmasına destek olduğu düşünülen kofaktörler veya antioksidanlar da yaşlılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Gıda destekleyicilerinin içinde en sık kullanılanları vitaminler [multi-vitamin kombinasyonları ya da bunların ayrı kullanımları (A vitamini, B vitaminleri, C vitamini, D vitamini, E vitamini, folik asit)], eser elementler ve mineraller (kalsiyum, demir, magnezyum, çinko, selenyum, mangan), vitamin-mineral/eser element kombinasyonları, kofaktörler ve antioksidanlar (koenzim Q10, sistein, glutatyon, melatonin), enerji içecekleri ve doğal kaynaklı destekleyicilerdir (balık yağı/omega-3) (14).

VİTAMİN, MİNERAL ve ESER ELEMENT DESTEKLERİ ve İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Polifarmasi uygulaması yaygın olan yaşlılar başta olmak üzere rasyonel ilaç tedavisi alan her birey, gıda

destekleyicilerinde bulunan vitaminler, eser elementler ve doğal kaynaklı destekler ile olası bir etkileşmeye adaydır. Bu etkileşmelerin en bilinen örnekleri özellikle vitaminlerdir. A vitamini için 51 yaş üstü önerilen günlük alım düzeyi [recommended daily intake (RDA)] 900 µg retinol aktivite ekivalanı/gün'dür. A vitamininin yüksek dozlarda tetrasiklinlerle birlikte kullanımı intrakraniyel hipertansiyona neden olur. Yüksek miktarda A vitamini kullanımı hepatoksisiteye neden olur. Bu nedenle, karaciğer toksisite potansiyeli olan ilaçlarla (asetaminofen, amiodoron, karbamazepin, izniazid, metotreksat, metildopa, flukonazol, itrakonazol, eritromisin, fenitoin, lovastatin, pravastatin, simvastatin gibi) birlikte A vitamini kullanımı durumunda karaciğerde hasar oluşma riskini artırır.

C vitamini için RDA 19 yaş üstü erkekler için 90 mg/gün, kadınlar için 75 mg/gün'dür. Sigara içenlerin bu değerlere ek olarak 35 mg/gün daha fazla C vitamini alması gerektiği belirtilmiştir (15).

Özellikle yüksek dozlarda varfarin ve benzeri antikoagülanları kullanan yaşlılarda, A ve C vitaminlerinin bu ilaçların etkilerini arttırabilecekleri ve kanamalara neden olabilecekleri bildirilmiştir (16-18). Bir dönem menopoz tedavisinde sıklıkla kullanılan östrojenlerin, C vitaminiyle birlikte kullanımının östrojenlerin hem etkinliğini, hem de yan etkilerini arttırdığı bildirilmiştir (19). Diğer taraftan, yüksek miktarlarda C vitamininin flufenazin ile birlikte kullanımı bu ilacın etkinliğini azaltır. Özellikle yaşlı popülasyonunun kemoterapötiklerle birlikte antioksidan kullandıkları bilinmektedir. C vitamininin kemoterapötiklerin tedavi etkinliklerini azalttığı bildirilmiştir (20). Diğer taraftan, vitamin C'nin tek başına veya A vitamini, selenyum veya E vitamini ile birlikte kullanımının atorvastatin, fluvastatin, lovastatin ve pravastatin gibi statinlerin ve niasinin etkinliğini azalttığı gözlenmiştir (21,22). Ayrıca, C vitamininin asetaminofenin eliminasyonunu arttırdığı, ancak bunun çok önemli bir etkileşme olmadığı belirtilmektedir (23,24). Diğer taraftan, nikardipin ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin C vitamininin biyoyararlanımını azalttığı bildirilmiştir (25).

E vitamini için 14 yaş üstü RDA değeri, kadınlar ve erkekler için 800 mg/gün (1200 U)'dür. Bu vitamin için 19 yaş üstü günlük üst alım düzeyi (upper limit, UL) 1000 mg/gün (1500 U)'dür (26). E vitamini, yüksek dozlarda antiplatelet etkili antikoagülanların etkilerini potansiyalize edebilir ve etkilerini uzatabilir (26). Diğer taraftan, kemik ağrısı ve kırıklar ile oste-

oporoz tedavisi için kalsiyum desteği alan yaşlılarda tetrasiklin ve florokinolon tipi antibiyotiklerin absorpsiyonu etkilenebilir (27). Yüksek miktarda E vitaminiyle birlikte siklosporin alımı siklosporin absorpsiyonunu arttırır. Bu durum, siklosporinin istenmeyen etkilerinin artmasına yol açar. Ayrıca E vitamininin takrilumu ile de etkileştiği belirtilmiştir (18,28). Diğer taraftan, E vitamininin sitokrom 3A4 (CYP3A4) substratı olan bazı ilaçların yıkımını arttırdığı ve etkinliklerini azalttığı bildirilmiştir. Bu ilaçlara örnek olarak lovastatin, ketokonazol, itrakonazol, feksofenadin ve triazolam verilebilir (28). Ayrıca, E vitamininin kemoterapötiklerin tedavi etkinliklerini azalttığı belirtilmiştir (28). Diğer taraftan, yüksek dozlarda E vitamininin, antiplatelet ve antikoagülan ilaçları (örn. aspirin, klopidogrel, diklofenak, ibuprofen, naproksen, dalteparin, enoksaparin, heparin, varfarin) kullanan yaşlılarda bu ilaçların etkilerini arttırabilecekleri, kanamalara ve deride morarmalara neden olabilecekleri bildirilmiştir (18,29).

Kalsiyum için 51 yaş üstü tolere edilebilir günlük üst alım düzeyi 2000 mg olarak belirlenmiştir. Buna rağmen, yaşlılarda günlük en fazla 1000-1300 mg kalsiyum alımı önerilir. Çünkü, daha yüksek miktarda kalsiyum desteği kalsiyum kanal blokörlerinin (verapamil, nifedipin, nikardipin, diltiazem, isradipin, felodipin, amlodipin) etkinliğini değiştirebilir. Kalsiyum takviyesiyle birlikte diltiazem ve verapamil kullanımı ise bu ilaçların etkinliğini azaltır. Ayrıca intravenöz (IV) seftriakson uygulamasıyla birlikte yüksek miktarda parenteral kalsiyum alımının ciddi akciğer ve karaciğer hasarına neden olabileceği bildirilmiştir (30,31). Kalsiyum takviyesiyle birlikte kinolon türü antibiyotiklerin (siprofloksasin, levofloksasin ofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin) kullanımı sonucunda ise, kinolonların absorpsiyonu ve etkinlikleri azalmaktadır. Kalsiyum için iyi bilinen bir diğer etkileşme de tetrasiklin türü antibiyotiklerle midede gözlenen ve tetrasiklinlerin (tetrasiklin, demeklosiklin, minosiklin) absorpsiyonunun azalması ve etkinliklerinin azalmasıyla gözlenen etkileşmedir. Bu etkileşmeyi önlemek için kalsiyum alımının, tetrasiklin kullanımından 2 saat önce veya 4-6 saat sonra olarak yapılmalıdır (32,33). Ayrıca kalsiyum, özellikle menopoz sonrası görülen osteoporoz tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfonatlarla (alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat, tiludronat) birlikte bu ilaçların etkinliklerini azaltabilir. Bu etkileşmeyi önlemek için bifosfanat türü ilaçları kalsiyumdan en az 30 dakika önce veya bu iki ilacın günün farklı zamanlarında

alınması önerilir (34,35). Kalsipotrien, D vitaminine benzer etki gösteren ve kalsiyum absorpsiyonunu artıran bir ilaçtır. Bununla birlikte kalsipotrien ile birlikte kalsiyum desteği alınması, vücutta kalsiyum birikimine yol açar (36,37). Yüksek miktarda kalsiyum ile birlikte digoksin kullanımı digoksinin etkinliğini artırır ve kalp ritminin bozulmasına yol açabilir (38). Levotiroksin ile birlikte kalsiyum kullanımı sonucu levotiroksinin absorpsiyonu ve etkinliği azalır. Bu nedenle en az 4 saat ara ile alınmaları önerilmektedir (39,40). Benzer şekilde, kalsiyum destekleri sotalolün absorpsiyonunu ve etkinliğini azaltır (41).

Tiyazid diüretikleri (klorotiyazid, hidroklorotiyazid, indapamid, metolazon, klortalidon) ise su atılımını artırarak, vücuttaki kalsiyum miktarının artmasına neden olmaktadır. Tiyazidlerle birlikte kalsiyum desteği ise, ciddi böbrek rahatsızlıklarına yol açabilir (42,43). Östrojenlerin (etinil estradiol, estradiol gibi) kalsiyum absorpsiyonunu artırdığı bilinmektedir. Östrojen takviyesiyle birlikte kalsiyum kullanmak vücut kalsiyum yükünü artırır (44,45).

Çinko için 19 yaş üzeri RDA değeri erkekler için 11 mg/gün, kadınlar için ise 8 mg/gün'dür (46). Çinko için UL 19 yaş üstü 40 mg/gün'dür. Çinko desteği özellikle saç ve tırnak sorunlarında, yaşlılarca tercih edilmektedir. Ancak, çinko tetrasiklin ve florokinolon tipi antibiyotiklerin absorpsiyonunu ve takiben etkinliğini azaltabilir. Bunu önlemek için bu antibiyotikleri çinko desteğinden en az 2 saat önce veya 4-6 saat sonra almak gereklidir (47,48). Amilorid gibi bir diüretikle birlikte çinko kullanımı ise, çinkonun vücuttaki miktarının artmasına neden olabilir (49).

Balık yağı ve omega-3, özellikle son yıllarda yaşlılara kan trigliserit düzeylerinin düşürülmesi, ikincil bir kalp krizinin ve migrenin önlenmesi amacıyla sıklıkla önerilmektedir. Balık yağı ve özellikle omega-3 takviyesinin özellikle romatoid artrit tedavisine yardımcı olabileceği ve uyku sorunlarını düzeltebileceği belirtilmektedir (50). Bu desteklerin siklosporinin yan etkilerini azalttığı; topikal steroidlerle birlikte kullanımlarında psöriasis semptomlarını azalttığı; atorvastatin, lovastatin ve simvastatin gibi statinlerin etkinliklerini artırdıkları; ibuprofen ve naproksen gibi non-steroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) mide ülseri oluşturma risklerini azalttıkları bildirilmiştir (51-53). Ancak, balık yağı ve omega-3 takviyelerinin birçok ilaç ile etkileştiği rapor edilmiştir. Örneğin omega-3 yağ asitleri aspirin, varfarin ve klopidogrel gibi antikoagülanların etkilerini artırabilir

(54,55). Omega-3 desteklerinin aspirin ile birlikte alınmasının kalp hastalarında yaralı olduğu belirtilse de, ikisinin birlikte kullanımı mutlaka bir hekim gözetimi altında gerçekleşmelidir (56). Omega-3 desteklerinin açlık kan şekerini yükselttiği de belirlenmiştir. Bu nedenle glibuzid, glibürid, metformin gibi antidiyabetiklerle birlikte alımı esnasında dikkatli olunmalıdır (50).

YAŞLILARDA BİTKİSEL ÜRÜNLERİN AKILCI ve GÜVENLİ KULLANIMI

Günümüzde ilaç-bitkisel preparat etkileşmeleri konusunda çok az bilimsel veri bulunmakla beraber, bu etkileşmeleri işaret eden olgu raporları gittikçe artan sayıdadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlıların bitkisel ürün kullanımı oldukça sıktır ve ilaçlarla birlikte bu ürünlerin kullanımı, önemli toksikolojik sonuçları olabilecek bir durumdur. Geriatrik popülasyonun gerek ilerleyen yaş nedeniyle görülen, başta metabolik olmak üzere kinetik ve dinamik homeostatik değişiklikler, gerek polifarmasi uygulama gereksinimleri, gerekse yaşla görülen kronik hastalıklar nedeniyle bitkisel ürünlerin ters etkilerine daha açık oldukları bilinmektedir. Doğal oldukları için toksik olmadıkları düşünülen çaylar dahil bitkisel ürünler, tek veya çoklu ilaç kullanan bireylerde farklı etkileşmelere neden olarak bu bireylerde istenmeyen etkiler doğurabilir; bunun nedeni kullanılan bu ürünlerin genelde birden çok etken madde içermesidir. Bitkisel ürünler, esas tedavinin etkinliğinin azalması veya beklenen terapötik yanıtın abartılı olmasına neden olabilir. Ayrıca bu hastaların %60 kadarı sağlık personeli bu preparatları kullandığı konusunda haberdar etmemektedir. Diğer taraftan, bu ürünler yaşlılarda var olan hastalıklarla da etkileşebilir. Yaşlılar genel olarak aktarlar veya arkadaşlar gibi bu konuda bilimsel bilgisi olmayan kişilerin önerileri ile bitkisel ürünler kullanmaktadırlar. Ayrıca, son yıllarda yazılı ve görsel basın da bu kullanımı teşvik eden, bilimsel dayanaktan yoksun, birçok yayın yapmaktadır.

İlaç-bitki etkileşmeleri özellikle hastaların terapötik indeksi dar olan ilaçları (varfarin, digoksin, teofilin, fenitoin) kronik kullandığı durumlarda önemlidir. İlaç ve ilaç dışı ürünlerin etkileşmelerinin önlenmesi için ilaç veya kullanılan üründen kısıtlama yapılması veya herhangi birinden tamamen vazgeçilmesi gerekmektedir. Bunların farklı zamanda alınması, ilaçların düzenli kullanılması gibi kolay ve temel önlemler bu tip çoğu etkileşmeyi önleyebilir (57-62).

SIKLIKLA KULLANILAN GÜNCEL BİTKİSEL ÜRÜNLERE ÖRNEKLER

Sarımsak

Allium sativum (sarımsak) yaşlıların çok sıklıkla tercih ettiği bir bitkidir. Çiğ halde veya yağının, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiprotozon ve antiparazitik özelliklerinin olduğu; grip, ses kısıklığı, astım rahatsızlıklarına, romatizma ve eklem enfeksiyonlarına, öksürük ve bronşite iyi geldiği belirtilmektedir. Diğer taraftan, sarımsağın anjiyotensin dönüştürücü enzim-1 (ADE) inhibitörü olduğu bilinmektedir ve halk arasında tansiyon düşürücü olarak kullanımı oldukça yaygındır (63).

Gingko Biloba

Dolaşım düzenleyici ve hafızayı güçlendirici olduğu önerilen ve Alzheimer hastalığının tedavisinde etkinliği tartışmalı olan *Gingko biloba* da yaşlılarca gerek doğal halde, gerekse tablet formunda sıklıkla kullanılır (64).

Ephedra

Ephedra, *Ephedra sinica* bitkisinin tıbbi preparatıdır. Çok uzun süredir performans artırıcı ve kilo kaybı sağlayıcı özelliği bilinmektedir. İçerdiği efedrin ve psödoefedrin alkaloidlerinin stimülan ve termojenik özellikleri vardır. Ancak, ephedranın iritabilite, sinirlilik, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, titreme, aşırı terleme, dehidratasyon, saç derisinde ve deride batma hissi, deri reaksiyonları, kusma ve hipertermiye neden olduğu bilinmektedir. Daha ciddi potansiyel yan etkileri ise düzensiz kalp atışı, tutarık, kalp krizi, inme ve ölümdür (65-67).

Sarısabır

Sarısabır, *Asphodelaceae* familyasından *Aloe* cinsini oluşturan yaklaşık 300 bitki türünün ortak adıdır. 3-4 türünün şifalı özelliği bulunmaktadır ve bu özelliği en bilinen tür *Aloe vera*'dir. Bu bitkinin yaprağın iç kısmında bulunan ve parankim hücreler tarafından imal edilen müsilağ görümlü renksiz kısma ise "Aloe vera jel" adı verilir; nemlendirici, antihistaminik, laksatif gibi özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir (68).

Akşamsefası

Akşamsefası (Evening Primrose, eşek otu), *Oenothera* genusuna ait bitkilere verilen genel isimdir. Bu bitkiden elde edilen yağ "Evening Primrose yağı" olarak adlandırılır. Bu yağın premenstrüel ağrılara iyi geldiği bildirilmekte ve bazı deri hastalıklarında (özellikle egzama, yara ve morarmalarda) iyileşmeye yardımcı olarak kullanılmaktadır (69,70). Ayrıca bu yağ, kan-

serdeki tedavi edici özelliği hakkında yeteri kadar veri olmamasına rağmen, kanser tedavisinde kullanımı önerilmektedir (71).

Sarı Mühür Çiçeği

Hydrastis canadensis (Goldenseal, sarı mühür çiçeği), hidrastin, berberin, berberastin, hidrastinin, tetrahid-roberberastin, kanadin ve kanalidin gibi izokinolon alkaloidleri içeren bir bitkidir. Berberinin antibakteriyel, antifungal ve antiprotozoal etkinliğinin olduğu bilinmektedir. Bitki soğuk algınlığına karşı yaygın olarak kullanılır. Ayrıca hafif yaralarda; deri, göz ve mukoz membranlarda görülen sorunlarda (sinüzit, pembe göz gibi) ve idrar yolu hastalıklarında kullanılır. Boğaz ağrısına iyi geldiği için gargaralara eklendiği belirtilmektedir (72,73).

Karayılan Oyu

Actaea racemosa (Black cohosh, karayılan otu), premenstrüel şikayetleri ve menopoz gibi jinekolojik sorunlarda sıklıkla kullanılan bir bitkidir. Bunun yanında, boğaz ağrılarında, böbrek hastalıklarında ve depresyona iyi geldiği belirtilmektedir. Ancak yüksek miktarlarda uzun süre kullanımının karaciğer hasarı, hipotansiyon, kalp hızının yavaşlaması ve kilo artışına neden olduğu bildirilmektedir (74,75).

Ekinezya

Ekinezya (*Echinacea*, kirpi otları), *Asteraceae* ailesine ait çiçekli bitkilere verilen genel addır. Bu aileye ait en çok bilinen çiçek *Echinacea purpurea* (koni çiçeği)'dir. Ekinezyanın soğuk algınlığına iyi geldiği yıllardır belirtilse de, bu etkinin aslında çok da kuvvetli olmadığı gösterilmiştir. Ekinezyanın antikanser etkinliği olduğu da çok şüphelidir. Bitkinin yüksek miktarda kullanımının trombositopenik purpura, lökopeni, hepatit, böbrek yetmezliği, atriyel fibrilasyon gibi idiyosenkratik reaksiyonlara yol açabileceği bildirilmiştir (76,77).

Yeşil Çay

Camellia sinensis'in yapraklarının işlenmesi esnasında minimum oksidasyona uğraması ile elde edilen ve son yıllarda genel popülasyon tarafından sıklıkla tüketilen bir çaydır. Yeşil çay biyolojik olarak aktif birçok bileşen içerir. Bunlar arasında kafein, polifenoller ve epigalokateşin gallat bulunmaktadır. Bu çayı tüketmenin, metabolizma hızını artırdığı ve kilo vermeye yardımcı olduğu belirtilmektedir (78,79). Yeşil çayın kalp hastalıklarında faydalı olabileceği ve antikanser etkinliğinin de olduğu belirtilmektedir. Ancak yüksek miktarlarda

tüketiminin oksidatif stres ve karaciğer toksisitesine neden olabileceği de belirtilmiştir (80,81).

Argan Yağı

Son yıllarda bilhassa deri ve saç bakımı için çok popüler olan “Argan Yağı”, sadece Fas’ın güney batısındaki Agadir, Essaouira ve Taroudant bölgelerinde yetişen ve UNESCO tarafından koruma altına alınan (*Argania Spinosa*) ağacının meyvesinden elde edilir. Argan yağı yaklaşık %44 oleik asit, %30 α -linolenik asit, %12 palmitik asit, %6 stearidonik asit, %5 linoleik asit ve %3 miristik asit içerir (82,83). Bunun yanında, resin, tannen ve glikozit de içermektedir. Yağın oral olarak tüketimi mümkündür. Kalp hastalıklarında yararlı olabileceği ve antidiyabetik etkisinin olduğu belirtilmiştir (84,85). Olası östrojenik etkisinden şüphelenilmektedir (86).

Diğer Bitkiler

Hypericum perforatum (St John’s wort, sarı kantaron), hiperforin ve adhiperforin içeren, antidepresan, antibakteriyel, antioksidan, nöroprotektif ve potent anti-inflamatuvar etkisi olan bir bitkidir (87,88). *Ginseng*, genelde kökleri, nadiren yapraklarının kurusu kullanılan, seksüel disfonksiyonda afrodisyak olarak ve tip II diyabet tedavisine yardımcı olduğu belirtilen *Araliaceae* ailesine ait yavaş büyüyen 11 çeşit bitkiye verilen ortak isimdir (89,90). *Tanacetum parthenium* (feverfew, gümüş düğme) ekstresi ise ateş, baş ağrısı, migren, artrit ve sindirim sorunlarında etkin olduğu düşünülen bir bitkidir (91,92). *Glycyrrhiza glabra* (liquorice, licorice, meyan kökü) antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar ve hepatoprotektif özellikleri olduğu düşünülen bir bitkidir. Genelde kökleri çay halinde tüketilir (93,94). Sedatif, anksiyolitik ve hipnotik olarak *Valeriana officinalis* (valerian, kedi otu) kökü de sık tercih edilen ürünler arasındadır (95,96). *Ranunculus* spp (düğün çiçeği) ise, son yıllarda antiinflamatuvar ve antiromatizmal özelliği nedeniyle kullanılmaktadır (97). *Bellis perennis*’in (daisy, çayır papatyası, koyungözü) çay infüzyonları astrinjen ve yara iyileştirici olarak ve gastrointestinal sorunlarda tercih edilmektedir (98). *Pausinystalia yohimbe* (Yohimbin), bir indol alkaloidi olan yohimbin içerir. Bu alkaloidin afrodisyak etkisi vardır ve α_2 -adrenerjik reseptör antagonistidir (99,100).

Zingiber officinale (zencefil)’in, iştah açıcı, antiseptik, gastrointestinal sorunlara karşı ve özellikle gaz söktürücü ve sindirimi düzenleyici olarak, antiromatizmal, solunumu ve dolaşımı düzenleyici olarak kullanımı

yaygındır (101-103). *Curcuma longa* (zerdeçal), son on yıldır çok popüler olan ve çok tüketilen, içerdiği kurkumin nedeniyle antiinflamatuvar, antikanserojen ve antiaterojenik olduğu belirtilen bir bitkidir (104).

Crataegus spp (hawthorn, akdiken, alıç) bitkilerinin meyveleri ve dikenleri, *Ganoderma lucidum* (reishi mantarı), *Lespedeza capitata* (round-headed lespedeza, kanoka) bitkisi ve *Salvia miltiorrhiza* (Chinese sage, dan shen) kökü dolaşımı düzenleyici, tansiyon düşürücü ve karaciğer böbrekleri koruyucu olarak yaşlılarda tercih edilmektedir (105-107). Reishi mantarının antikanser etkinliğinin de olduğu belirtilmektedir (108). Yine böbrek koruyucu ve olarak ve böbrek ve mesane taşlarına karşı *Parietaria judaica* (yapışkan otu) bitkisi, diüretik, laksatif ve pürgatif olarak *Rheum palmatum* (ravent) kökü ve böbrek koruyucu olarak ve prostat hiperplazisine karşı *Urtica dioica* (ısırgan otu) tohumunun da tercih edildiği bilinmektedir (109-112). Ayrıca özellikle sarılık, hepatit ve siroza karşı karaciğer koruyucu olarak, tohumları %4-6, tohum ekstraktları %65-80 silimarin içeren *Silybum marianum* (milk thistle, deve diken) kullanılmaktadır (113). İmmünomodülatör, antidiyabetik ve antitümör etkili olarak ise *Astragalus membranaceus* (astragalus, geven) kökü ve *Cordyceps* spp (kordiseps, Çin tırtıl mantarı) miselyumu tercih edilen bitkiler arasındadır (114-116).

Diğer taraftan, genel sağlık durumunu düzeltmek için sirke, vitamin B, C ve A içeriği nedeniyle (karalahana) (*Brassica oleracea Acephala*, kale) suyu, glukozaminler ve başta kırmızı üzüm olmak üzere greyfurt, yaban mersini, ahududu, karadut gibi pek çok farklı bitkide bulunan resveratrolün kullanımı da yaygındır (117-119).

Diğer Ürünler

Propolis, bal arılarının bitkilerden ürettiği ve kovan içi temizlikte ve kovanın yalıtımında kullandıkları bir maddedir. Propolisin çeşitli kullanım şekilleri mevcut olup, saf ya da aloe jel ile polenle, ekstrakt olarak (hidroalkolik veya glikolik), ağız spreyi olarak (melisa, adaçayı ve/veya rosemary ile karıştırılarak), boğaz pastillerinde, kremler ve pudra şeklinde, gargara olarak üretilmekte ve içindeki balmumu alındıktan sonra kullanılmaktadır (120,121).

BİTKİSEL DESTEKLER, DİĞER DESTEK ÜRÜNLER ve OLASI İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Sık rastlanan ve ciddi sonuçları olabilecek ilaç-bitkisel preparat etkileşmeleri özetlenerek şu şekilde sıralanabilir:

1. Antiplatelet/antikoagulan ilaçlar: Bu ilaçlar *Ginkgo biloba* ile etkileşebilir. Bu bitkide bulunan ginkolidler trombosit aktivasyon faktörünü inhibe edebilir ve kanamayı şiddetlendirebilir (122,123). Diğer taraftan, bu ilaçlarla birlikte *Valeriana officinalis*, *Ranunculus* spp, *Bellis perennis*, *Zingiber officinalis*, *Allium sativum*, *Tanacetum parthenium* ve *Ginseng* kullanımı sonucunda kanama riski artar (124). Sarımsağın da antitrombotik aktivitesi vardır ve bu tip ilaçlarla birlikte alındığında kanama riskini artırabilir (125,126).
2. Siklosporin ile birlikte *Hypericum perforatum* kullanımı plazma siklosporin konsantrasyonunu düşürerek organ transplantasyonu sonrası doku/organ reddine neden olabilir (127,128).
3. Potasyum atılımını sağlayıcı ilaçların (streoidler ve diüretikler), *Aloe vera* veya meyan kökü ile birlikte kullanımı gastrointestinal kanaldan potasyum kaybını artırır (129,130).
4. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin *Ephedra*, *Hypericum perforatum* ve *Ginseng* ile etkileştiği belirtilmiştir. MAO inhibitörlerinin efedranın etkinliğini artırdığı; *Hypericum perforatum*'un MAO inhibisyonunu azaltabildiği; *Ginseng*'in ise MAO inhibitörleriyle birlikte öfori ve santral sinir sistemi stimülasyonu oluşturabildiği belirtilmiştir (131).
5. Serotonin geri alım inhibitörlerinin *Hypericum perforatum* ile birlikte kullanımı sonucu aditif etki gözlenebilir ve hafif serotonin sendromu oluşabilir (132). Lityum ile birlikte yeşil çay kullanımında dikkatli olunmalıdır. Yeşil çay kan lityum düzeylerini azaltır; ancak sürekli yeşil çay tüketenlerde çay tüketimi birden kesildiğinde serum lityum düzeyleri aniden artabilir (132,133).
6. Fenotiyazinler, *Ephedra* ve Evening Primrose yağı ile birlikte kullanıldıklarında, fenotiyazinler *Ephedra*'nın stimüle edici etkisini bloke edebilir. Bu durumda hipotansiyon ve kalp atımında artış olabilir; *Ephedra*'nın oluşturduğu stimülasyon ve enerjiyi azalır (134,135).
7. Antidiyabetikler (glibürid, metformin, insülin) ile birlikte *Ginseng* kullanımı sonucu kan glukoz düzeylerini aşırı düşürebilir; çünkü *Ginseng*'in içerdiği panoksazidler glisemi kontrolünde etkilidir (136,137). Diğer taraftan, sarımsağın hipoglisemik etkisi de vardır ve antidiyabetikler ile birlikte sarımsak preparatları ile kullanıldığında bu ilaçların doz ayarlamasının yapılması gereklidir (138).
8. Antihipertansif ajanlar ile birlikte *Ephedra* kullanımı uygun değildir. Efedrin, β -blokörlerin etkilerini, sempatik stimülasyon sonucunda etkileyebilir. Potansiyel olarak kan basıncını artırır (139). Sarı Mühür çiçeğinin içerdiği berberin ve hidrastinin bileşikleri çeşitli kardiyak etkilere neden olabilir (140). Karayılan otunun periferel vazodilatör ve hipotansif etkilerinden dolayı, bu bitkiyle birlikte antihipertansif kullanımı sonucu, kan basıncında ciddi düşüşler görülebilir (141). Meyan kökü ise, sodyum ve su tutulumunu arttırabilir. Bu nedenle antihipertansif ilaçların etkilerini ortadan kaldırarak, kan basıncındaki yükselmeye neden olabilir (142-144). Yohimbin, hipertansiyona neden olabildiği için, antihipertansiflerin etkinliklerini azaltabilir (145). *Ginkgo biloba*, tiyazid diüretikleri ile birlikte kullanılan zaman kan basıncını arttırabilir (146).
9. Evening Primrose yağının temporal lob epilepsisini arttırabildiği gözlenmiştir. Bu yağın antiepileptiklerin etkinliğini azaltabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, antikonvülsanlarla (fenitoin, fenobarbital) birlikte kedi otu kökü ekstresi ve Evening Primrose yağı kullanımının fenitoinin plazma konsantrasyonunu azaltabileceği belirtilmiştir (62,147).
10. İmmünsüpresif ajanlarla birlikte ekinezya kullanımı, bu ilaçların immün sistem baskılayıcı ilaçların etkisini tersine çevirebilir (148).
11. Kemoterapötik etkili bortezomib ve boronik asit bazlı proteazom inhibitörleriyle yeşil çayın etkileşebildiği belirtilmiştir (149). Laboratuvar çalışmalarında yeşil çay ve kemoterapötiklerin (özellikle doksorubisin ve tamoksifen) bir arada kullanımının, bu ilaçların etkinliğini artırdığı belirlenmiştir (150,151). Ayrıca, yeşil çayın bakteriyel rezistansı azaltarak beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini arttırabileceği de önerilmiştir (152). Yeşil çay yüksek miktarda kafein içerdiği için benzodiazepinlerin sedatif etkilerini azaltabilir (152). Kafein aynı zamanda propanolol ve metoprolol gibi β -blokörlerin etkinliklerini azaltabilir ve kan basıncında artışa neden olabilir (152,153). Yeşil çay yüksek miktarda K vitamini içerdiği için aspirin gibi antikoagulan ve antiplatelet ilaçlarla birlikte alındığında bu ilaçların etkinliğini azaltabilir (154,155). Eğer yeşil çay tüketiminin üzerinden 40 dakikadan az bir süre geçmişse ve klozapin kullanılıyorsa, klozapinin antipsikotik etkinliği azalabilir (156). MAO inhibitörleriyle birlikte yeşil çay tüketimi sonucu

kan basıncı ciddi şekilde yükselebilir ve hipertansif kriz ortaya çıkabilir (133). Yüksek miktarlarda yeşil çay tüketimi ve aynı anda fenilpropanolamin tüketimi sonucu yine kan basıncında ciddi yükselme görülebilir (133). Oral kontraseptifler ise yeşil çayın içerdiği kafeinin atılım süresini uzatarak stimüle edici etkilerini artırır (157). Diğer taraftan, yeşil çay ve *Ephedra*'nın birlikte kullanımı sonucu ajitasyon, tremorlar, uykusuzluk ve kilo kaybı görülebilir (158).

12. Argan yağının antidiyabetikler, demir preparatları, metildopa, kinolon antibiyotikler, bisfosfonatlar, tiroid hormon ilaçları ve penisilaminle etkileşebildiği belirtilmektedir; ancak bu konuda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (159,160).
13. Kardiyak glikozidlerin (digoksin) sarımsabır ve meyan kökü ile birlikte kullanımı, potansiyel potasyum atılımı artar ve toksisite riski yükselir (161). *Siberian Ginseng* ise kardiyak glikozitlerin kan serbest düzeylerini artırır (162).
14. Propolisin içerdiği flavonoidlerin CYP2C9 inhibisyonuna neden olmasının, varfarin gibi ilaçların kan düzeyini ve etkinlikleri artıracığı belirtilmiştir (163).

SONUÇ

Dünya genelinde sağlık sistemlerinin en önemli sorunlarından biri popülasyonun hızla yaşlanmasıdır. Yaşlanma süreci, beraberinde kronik hastalık ve kronik ilaç kullanımının artışı getirmektedir. Modern ilaçlarda tedavi, yaşam kalitesinin artırır ve daha kaliteli bir hayat yaşamayı sağlar. Bilindiği gibi yaşlıların büyük çoğunluğu pek çok kronik ve kompleks hastalık nedeniyle çoklu ilaç kullanır. Bu olay ise çoğu zaman ilaç-ilaç etkileşmelerini kaçınılmaz hale getirir. Ayrıca, yaşlıların konvansiyonel ilaçlar dışında gıda destekleri ve bitkisel ürünler gibi alternatif (yardımcı) tedavi yaklaşımlarına sıklıkla başvurduğu düşünülürse, ortaya boyutları oldukça yüksek bir sorun çıkmaktadır. Çoklu ilaç kullanımı ile gıda desteği ve bitkisel preparatlar gibi ürünlerin beraber tüketimi sonucu ortaya çıkabilecek bazı etkileşmeler bilinse de, bu etkileşmelerin çoğunu bilmek veya öngörmek oldukça güçtür. Bu nedenle, hangi yaş grubunda olursa olsun ilaç kullanımı söz konusu olduğunda, gıda desteği ve bitkisel ürün tüketimin olup-olmadığı gerek hekimler, gerekse eczacılar tarafından sıkı takip edilmeli ve mümkün olduğunca özellikle çoklu ilaç kullanımında yardımcı tedavi yöntemlerine temkinli yaklaşılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fosnight SM, Allen KR, Holder CM, Hazelett S. A strategy to decrease the use of risky drugs in the elderly. *Cleveland Clin J Med* 2004; 71: 561-8.
2. T.C. İstatistik Kurumu Başkanlığı. Türkiye'nin demografik yapısı ve geleceği, 2010-2050. Haber Bülteni. 2012; 13140. İnternet Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13140>.
3. TÜİK. Türkiye İstatistik Kurumu (Turkey's Statistical Yearbook) 2011. TÜİK Yayın No: 3665 ISSN 0082-691X Türkiye İstatistik Kurumu. Turkish Statistical Institute, Ankara, 2012. İnternet adresi: <http://www.tuik.gov.tr>.
4. İstatistiklerle Yaşlılar, 2013. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Sayı: 1605. Erişim tarihi: 19 Mart 2014. İnternet Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=16057>.
5. Nüfus Projeksiyonları, 2013-2075. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Sayı: 15844. Erişim tarihi: 14 Şubat 2013. İnternet adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15844>.
6. Clark GS, Siebens HC. Geriatric rehabilitation. In: De Lisa J (ed). *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 1531-60.
7. İstatistiklerle Yaşlılar, 2013. Sayı: 16057. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Erişim tarihi: 19 Mart 2014. İnternet Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=16057>.
8. Nüfus Projeksiyonları, 2013-2075. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Sayı: 15844. Erişim tarihi: 14 Şubat 2013. İnternet sitesi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15844>.
9. Erkekoglu P, Baydar T, Şahin G. Geriatrik grupta obezite tedavisi yaklaşımlarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi-I: Herbal preparatlar ve gıda destekleyicileri. *Türk Geriatri Dergisi* 2008; 11: 151-68.
10. Göksel SÜ. Yaşlıda akılcı ilaç kullanımı, birinci basamağa öneriler. *Akademik Geriatri Dergisi* 2010; 110-21.
11. Erkekoglu P, Baydar T, Şahin G. Geriatrik grupta obezite tedavisi yaklaşımlarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi-II: obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Türk Geriatri Dergisi* 2009; 12: 202-16.
12. Arslan Ş, Atalay A, Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi (Drug use in elderly). *Turkish Journal of Geriatrics* 2000; 3: 56-60.
13. World Health Organisation. Rational use of Medicines. 1985. İnternet Adresi: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html
14. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Watanabe F, Ogawa T. Dietary supplementation by older adults in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17: 280-4.

15. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Vitamin C. Available from: : <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
16. Sattar A, Willman JE, Kolluri R. Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 782-6.
17. Miller AM, Boro MS, Korman NE, Davoren JB. Provider and pharmacist responses to warfarin drug-drug interaction alerts: a study of healthcare downstream of CPOE alerts. *J Am Med Inform Assoc* 2011;18 (Suppl 1): i45-50.
18. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 127-32.
19. Vihtamaki T, Parantainen J, Koivisto AM, Metsa-Ketela T, Tuimala R. Oral ascorbic acid increases plasma oestradiol during postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2002; 42:129-35.
20. Lawson S. The Linus Pauling Institute. Is Vitamin C Harmful to Cancer Patients? Available from: <http://lii.oregonstate.edu/s-s00/vitaminc.html>.
21. Cheung MC, Zhao XQ, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1320-6.
22. Houston JB, Levy G. Drug biotransformation interactions in man VI: acetaminophen and ascorbic acid. *J Pharm Sci* 1976; 65: 1218-21.
23. Possible Interactions with: Vitamin C (Ascorbic Acid). Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-interaction/possible-interactions-with-vitamin-c-ascorbic-acid>
24. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci* 2012; 74: 63-8.
25. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
26. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Vitamin E. Fact sheet for Professionals. Available from: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
27. Lake KD, Aaronson KD, Gorman LE, Pagani FD, Koelling TM. Effect of oral vitamin E and C therapy on calcineurin inhibitor levels in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 990-4.
28. University of Maryland Medical Center. Possible Interactions with: Vitamin E. Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-interaction/possible-interactions-with-vitamin-e>.
29. E-medicine Health. Vitamin E. Are there any interactions with medications? Available from: http://www.emedicinehealth.com/vitamin_e-page3/vitamins-supplements.htm
30. Schmutz HR, Detampel P, Bühler T, Büttler A, Gygas B, Huwyler J. In vitro assessment of the formation of ceftriaxone-calcium precipitates in human plasma. *J Pharm Sci* 2011; 100: 2300-10.
31. Nakai Y, Tokuyama E, Yoshida M, Uchida T. Incompatibility of ceftriaxone sodium with calcium-containing products. *Yakugaku Zasshi* 2009; 129: 1385-92.
32. Martin SR. Equilibrium and kinetic studies on the interaction of tetracyclines with calcium and magnesium. *Biophys Chem* 1979; 10: 319-26.
33. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs* 1976; 11: 45-54.
34. Bourke S, Bolland MJ, Grey A, Horne AM, Wattie DJ, Wong S, Gamble GD, Reid IR. The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate. *Osteoporos Int* 2013; 24: 349-54.
35. Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpaphayom KK. Climacteric: concept, consequence and care. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Suppl 1): S1-15.
36. Murdoch D, Clissold SP. Calcipotriol. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in psoriasis vulgaris. *Drugs* 1992;43: 415-29.
37. Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1056-78.
38. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2011; 9: 364-77.
39. Mazokopakis EE, Giannakopoulos TG, Starakis IK. Interaction between levothyroxine and calcium carbonate. *Canadian Family Physician* 2008; 54: 39.
40. Neafsey PJ. Levothyroxine and calcium interaction: timing is everything. *Home Healthcare Nurse* 2004; 22: 338-9.
41. Kahela P, Anttila M, Tikkanen R, Sundquist H. Effect of food, food constituents and fluid volume on the bioavailability of sotalol. *Acta pharmacologica et toxicologica (Copenhagen)*. 1979; 44: 7-12.
42. Pietrow PK, Karellas ME. Medical management of common urinary calculi. *American Family Physician* 2006; 74: 86-94.

43. Bazzini C, Vezzoli V, Sironi C, Dossena S, Ravasio A, De Biasi S, et al. Thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in the intestine: possible role of ofhydrochlorothiazide in the intestinal Ca²⁺ uptake. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 19902-10.
44. Robbins JA, Aragaki A, Crandall CJ, Manson JE, Carbone L, Jackson R, et al. Women's Health Initiative clinical trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause* 2014; 21: 116-23.
45. Dick IM, Devine A, Beilby J, Prince RL. Effects of endogenous estrogen on renal calcium and phosphate handling in elderly women. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2005; 288: E430-5.
46. University of Maryland Medical Center. Zinc. Overview. Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/zinc>
47. Penttila O, Hurme H, Neuvonen PJ. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1975; 9:131-4.
48. Polk RE. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *American Journal of Medicine* 1989; 87: 76S-81S.
49. Zinc. Are there any interactions with medications? Internet Adresi: <http://www.rxlist.com/zinc-page3/supplements.htm>
50. University of Maryland Medical Center. Possible Interactions with: Omega-3 Fatty Acids. Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-interaction/possible-interactions-with-omega3-fatty-acids>
51. Moore LW. Food, food components, and botanicals affecting drug metabolism in transplantation. *Journal of Renal Nutrition* 2013; 23: e71-3.
52. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32: 982-9.
53. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63: 367-78.
54. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38: 50-2.
55. Drug interactions between clopidogrel and Fish Oil. Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/clopidogrel-with-fish-oil-705-0-1749-3873.html>
56. Drug interactions between aspirin and Fish Oil. Interactions between your selected drugs. Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/aspirin-with-fish-oil-243-0-1749-3873.html>
57. Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 52: 587-96.
58. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J. St John's Wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 53: 75-82.
59. Matthews MKJ. Association of ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1933-4.
60. D'Arcy PF. Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part 2-Drug interactions. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews* 1993;12: 147-62.
61. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-75.
62. Beutler JA, Der Marderosian A. Rx Facts Series: Natural Products. Facts and Comparisons. St. Louis. 2002.
63. Shori AB, Baba AS, Keow JN. Effect of Allium sativum and fish collagen on the proteolytic and angiotensin-I converting enzyme-inhibitory activities in cheese and yogurt. *Pakistanian Journal of Biological Sciences* 2012; 15: 1160-7.
64. Diamond BJ, Bailey MR. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatric Clinics of North America* 2013; 36: 73-83.
65. FDA Statement on Tenth Circuit's Ruling to Uphold FDA Decision Banning Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108715.htm>.
66. Woolf A, Watson W, Smolinske S, Litovitz T The severity of toxic reactions to ephedra: comparisons to other botanical products and national trends from 1993-2002". *Clinical Toxicol (Philadelphia)* 2005; 43: 347-55.
67. Shekelle P, Hardy M, Morton S, Maglione M, Mojica W, Suttorp M, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2003; 289: 1537-45.
68. Boudreau MD, Beland FA. An Evaluation of the Biological and Toxicological Properties of Aloe Barbadosensis (Miller), Aloe Vera. *Journal of Environmental Science and Health Part C* 2006; 24: 103-54.
69. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 2011; 32:42-51.
70. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2013; 4: CD004416.

71. Boon H, Wong J. Botanical medicine and cancer: a review of the safety and efficacy. *Expert Opinions in Pharmacotherapy* 2004; 5: 2485-501.
72. Cuddy ML. Commonly used herbs. *J Pract Nurs* 2003; 53: 5-8, 25-9; quiz 20-1, 23.
73. Dunnick JK. Investigating the Potential for Toxicity from Long-Term Use of the Herbal Products, Goldenseal and Milk Thistle. *Toxicological Pathology* 2011; 39: 398-409.
74. Cimolai N, Cimolai T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity. *Journal of Dietary Supplements* 2011; 8: 346-54.
75. Crassous PA, Denis C, Paris H, Sénard JM. Interest of alpha2-adrenergic agonists and antagonists in clinical practice: background, facts and perspectives. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2007; 7: 187-94.
76. Karsch-Völkl M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014; 2: CD000530.
77. Hudson JB. Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012; 2012: 769896.
78. Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, Doucette S, Kirk S, Foy E. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2012; 12: CD008650.
79. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2011; 22: 1-7.
80. Santesso N, Manheimer E. A summary of a cochrane review: green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Global Advances in Health and Medicine* 2014; 3: 66-7.
81. Yu Y, Deng Y, Lu BM, Liu YX, Li J, Bao JK. Green tea catechins: a fresh flavor to anticancer therapy. *Apoptosis* 2014; 19: 1-18.
82. ElAbbassi A, Khalid N, Zbakh H, Ahmad A. Physicochemical characteristics, nutritional properties, and health benefits of argan oil: a review. *Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition* 2014; 54: 1401-14.
83. Monfalouti HE, Guillaume D, Denhez C, Charrouf Z. Therapeutic potential of argan oil: a review. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2010; 62:1669-75.
84. Cherki M, Berrougui H, Drissi A, Adlouni A, Khalil A. Argan oil: which benefits on cardiovascular diseases? *Pharmacological Research* 2006; 54:1-5.
85. Berraouan A, Abid S, Bnouham M. Antidiabetic oils. *Current Diabetes Reviews* 2013; 9: 499-505.
86. Guillaume D, Charrouf Z. Argan Oil. *Alternative Medicine Reviews* 2011; 16: 275-9.
87. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytotherapy Research* 2014; 28: 643-55.
88. Gastpar M. *Hypericum extract WS® 5570* for depression-an overview. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2013; 17(Suppl 1): 1-7.
89. Leung KW, Wong AS. Ginseng and male reproductive function. *Spermatogenesis* 2013; 3: e26391.
90. Im DS, Nah SY. Yin and Yang of ginseng pharmacology: ginsenosides vs gintonin. *Acta Pharmacologica Sinica* 2013; 34: 1367-73.
91. Saranitzky E, White CM, Baker EL, Baker WL, Coleman CI. Feverfew for migraine prophylaxis: a systematic review. *Journal of Dietary Supplements* 2009; 6: 91-103.
92. Setty AR, Sigal LH. Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 34: 773-84.
93. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytotherapy Research* 2008; 22:141-8.
94. Sultan MT, Butt MS, Qayyum MM, Suleria HA. Immunity: plants as effective mediators. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2014; 54: 1298-308.
95. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2006; 119: 1005-12.
96. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2006; (4): CD004515.
97. Akkol EK, Süntar I, Erdoğan TF, Keleş H, Gonenç TM, Kivçak B. Wound healing and anti-inflammatory properties of *Ranunculus pedatus* and *Ranunculus constantinopolitanus*: a comparative study. *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 139: 478-84.
98. Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *Journal of Sexual Medicine* 2010; 7: 39-49.
99. Tamler R, Mechanick JL. Dietary supplements and nutraceuticals in the management of andrologic disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007; 36: 533-52.
100. Palatty PL, Haniadka R, Valder B, Arora R, Baliga MS. Ginger in the prevention of nausea and vomiting: a review. *Critical Reviews of Food Sciences and Nutrition* 2013; 53: 659-69.
101. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutrition Reviews* 2013; 71: 245-54.

102. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, Palatty PL, Fayad R, Baliga MS. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food&Function* 2013; 4: 845-55.
103. Palatty PL, Haniadka R, Valder B, Arora R, Baliga MS. Ginger in the prevention of nausea and vomiting: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2013; 53: 659-69.
104. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Current Pharmaceutical Design* 2013; 19: 2032-46.
105. Wu J, Peng W, Qin R, Zhou H. *Crataegus pinnatifida*: chemical constituents, pharmacology, and potential applications. *Molecules* 2014; 19:1685-712.
106. Soares AA, de Sá-Nakanishi AB, Bracht A, da Costa SM, Koehnlein EA, de Souza CG, Peralta RM. Hepatoprotective effects of mushrooms. *Molecules* 2013;18: 7609-30.
107. Wu WY, Wang YP. Pharmacological actions and therapeutic applications of *Salvia miltiorrhiza* depsioides salt and its active components. *Acta Pharmacologica Sinica* 2012; 33: 1119-30.
108. Boh B. *Ganoderma lucidum*: a potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs. *Recent Patents on Anticancer Drug Discovery* 2013; 8: 255-87.
109. *Parietaria judaica*-L. Summary. *Plants for a future*. Available from: <http://www.pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Parietaria+judaica>
110. Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World Journal of Urology* 2002; 20: 285-93.
111. Dvorkin L, Song KY. Herbs for benign prostatic hyperplasia. *Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36: 1443-52.
112. *Rheum palmatum*-L. *Plants for a future*. Available from: <http://www.pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Rheum+palmatum>.
113. Hackett ES, Twedt DC, Gustafson DL. Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2013; 27: 10-6.
114. Fu J, Wang Z, Huang L, Zheng S, Wang D, Chen S, et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). *Phytotherapy Research* 2014; 28: 1275-83.
115. Wojcikowski K, Johnson DW, Gobé G. Medicinal herbal extracts-renal friend or foe? Part two: herbal extracts with potential renal benefits. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 400-5.
116. Shin KH, Lim SS, Lee S, Lee YS, Jung SH, Cho SY. Anti-tumour and immuno-stimulating activities of the fruiting bodies of *Paecilomyces japonica*, a new type of *Cordyceps* spp. *Phytotherapy Research* 2003; 17:830-3.
117. Sikora E, Bodziarczyk I. Composition and antioxidant activity of kale (*Brassica oleracea* L. var. *acephala*) raw and cooked. *Acta Scientiarum Polonorum. Technologia Alimentaria* 2012; 11: 239-48.
118. Tang PC, Ng YF, Ho S, Gyda M, Chan SW. Resveratrol and cardiovascular health-Promising therapeutic or hopeless illusion? *Pharmacological Research* 2014; 90C: 88-115.
119. Pangen R, Sahni JK, Ali J, Sharma S, Baboota S. Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opinions on Drug Delivery* 2014; 11: 1285-98.
120. de Groot AC. Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis* 2013; 24: 263-82.
121. Wagh VD. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in Pharmacological Sciences* 2013; 2013: 308249.
122. Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Molecular Nutrition & Food Research* 2008; 52:764-71.
123. Smolinske SC. Dietary supplement-drug interactions. *Journal of American Medical Women's Association* 1999; 54: 191-2,195.
124. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2002; 27: 391-401.
125. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
126. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Annals of Pharmacotherapy* 2000; 34: 1478-82.
127. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* 2009; 11: 710-27.
128. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou SF. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current Drug Metabolism* 2012; 13: 640-51.
129. Aloe Overview Information. *Internet Adresi: WebMD*. Available from: <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-607-aloe.aspx?Activeingredientid=607&activeingredientname=aloe>
130. Licorice. Are there any interactions with medications? Available from: <http://www.rxlist.com/licorice-page3/supplements.htm#Interactions>
131. Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan SY, et al. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Current Medicinal Chemistry* 2011; 18: 4836-50.
132. Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65: 1470-9.
133. Licorice. Are there any interactions with medications? Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb-interaction/possible-interactions-with-green-tea>

134. What is ma huang (ephedra)? Available from: <http://www.drugs.com/mtm/ma-huang.html>.
135. Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proceedings of Royal Society of Medicine* 1965; 58:967-78.
136. Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2011; 17: 563-74.
137. Possible interactions with American Ginseng. University of Maryland Medical Center. Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb-interaction/possible-interactions-with-american-ginseng>
138. Poonam T, Prakash GP, Kumar LV. Influence of *Allium sativum* extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction. *Drug Metabolism and Drug Interactions* 2013; 28: 225-30.
139. Ingerslev J, Svendsen TL, Mork A. Is an ephedrine caffeine treatment contraindicated in hypertension? *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders* 1997; 21: 666-73.
140. Lau CW, Yao XQ, Chen ZY, Ko WH, Huang Y. Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovascular Drug Reviews* 2001; 19: 234-44.
141. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2014; 139:302-10.
142. Kee JL, Hayes ER, McCuiston LE. *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach. Unit XIX. Cardiovascular agents.* Canada: El Sevier. 2014. pp.42-46.
143. Messerli FH, Frohlich ED. High blood pressure. A side effect of drugs, poisons, and food. *Archives of Internal Medicine* 1979; 139: 682-7.
144. Kaufman PB, McKenzie M, Kirakosyan A. In: *Recent Advances in Plant Biotechnology.* Kirakosyan A, Kaufman PB (eds). Part IV. Chapter 14. Risks Involved in the use of herbal products. New York:Springer. 2009. pp.347-363.
145. Yohimbine. Available from: <http://www.rxlist.com/yohimbe-page3/supplements.htm>
146. Puri BK. The safety of evening primrose oil in epilepsy. *Prostaglandins Leukocytes and Essential Fatty Acids* 2007; 77: 101-3.
147. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives of Internal Medicine* 1998;158: 2200-11.
148. Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *Journal of Toxicology* 2014; 2014: 145325.
149. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009; 113: 5927-37.
150. Yiannakopoulou EC. Interaction of green tea catechins with breast cancer endocrine treatment: a systematic review. *Pharmacology* 2014; 94: 245-8.
151. Liang G, Tang A, Lin X, Li L, Zhang S, Huang Z, et al. Green teacatechins augment the antitumor activity of doxorubicin in an in vivo mouse model for chemoresistant liver cancer. *International Journal of Oncology* 2010; 37: 111-23.
152. Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29(Suppl 1): 20-5.
153. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part I). *Clinical Pharmacokinetics* 1991; 20: 66-80.
154. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70: 491S-499S.
155. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 1095-106.
156. Jang EH, Choi JY, Park CS, Lee SK, Kim CE, Park HJ, et al. Effects of green tea extract administration on the pharmacokinetics of clozapine in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2005; 57: 311-6.
157. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 62: 37-42.
158. Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *American Family Physician* 2004; 70: 1731-8.
159. Guillaume D, Charrouf Z. Argan oil. *Monograph. Alternative Medicine Reviews* 2011; 16: 275-9.
160. Bellahcen S, Hakkou Z, Ziyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Aziz M, et al. Antidiabetic and antihypertensive effect of Virgin Argan Oil in model of neonatal streptozotocin-induced diabetic and L-nitroarginine methylester (L-NAME) hypertensive rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 2013;10. doi: 10.1515/jcim-2013-0008.
161. Ernst E. Cardiovascular adverse effects of herbal medicines: a systematic review of the recent literature. *Canadian Journal of Cardiology* 2003; 19: 818-27.
162. Awang DV, Fugh-Berman A. Herbal interactions with cardiovascular drugs. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2002; 16: 64-70.
163. Hurren KM, Lewis CL. Probable interaction between warfarin and bee pollen. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; 67: 2034-7.