

Vakalar Perspektifinde Bitkisel Ürünler ve Hepatotoksisite

Herbal Products and Hepatotoxicity in the Perspective of Cases

İçim GÖKKAYA^a, Gülin RENDA^a

^aKaradeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

ÖZET Bitkiler, çok eski dönemlerden beri hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel ürün kullanımı, ilaca bağlı karaciğer hasarının en yaygın nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Retrospektif çalışmalarda bazı bitkilerin ve bitkisel preparatların kullanımı, karaciğer hasarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu derlemede, 1976 yılından itibaren bitkisel ürün kullanımı sonucu geliştiği belirtilen 60 hepatotoksisite olgusu, hasta öyküleri, muayene, laboratuvar ve varsa biyopsi bulguları incelenmiştir. Bu vakalarda yaygın olarak kullanılmış olduğu belirlenen *Aloe vera* (L.) Burm.f., *Atractylis gummifera* Salzm.ex L., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Chelidonium majus* L., *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., *Mentha pulegium* L. ve *Hedeoma pulegioides* (L.) Pers., *Piper methysticum* G.Forst., *Polygonum multiflorum* Thunb., *Valeriana officinalis* L.'nin, pirolizidin alkaloitleri içeren bitkilerle *Teucrium* L. türlerinin hepatotoksisiteden sorumlu bileşenleri, hepatotoksisite oluşturma mekanizmaları ve mevcut tedavi yaklaşımları derlenmiştir. Bitkilerin genelinin hepatotoksisite oluşturma mekanizması belirsiz olmakla birlikte, patogenezi çoğunlukla idiyosenkratik tip reaksiyonlar oluşturmaktadır. Bitkilere bağlı karaciğer hasarının tanısında, altın bir standart bulunmamakta ve dışlama kriterleri esas alınmaktadır. Karaciğer hasarının tipinin belirlenmesinde R değeri hesaplanmaktadır ve bitkilerin çoğunlukla hepatoselüler hasar olmak üzere kolestatik ve miks tipte hasar oluşturabilecekleri bildirilmiştir. Teşhis için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir ve en yaygın kullanılanı Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme skorlamasıdır. Vakaların çoğunda, bitkisel ürünün geri çekilmesinden sonra karaciğer testlerinde iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bununla birlikte birçok vakanın sonucunda organ yetersizliği ve ölüm görülmesi, hepatotoksisite ile ilişkilendirilen bitkiler arasında *A. gummifera*, pennyroyal yağı gibi şiddetli hasara neden olan ürünlerle halk arasında yaygın olarak tüketilen *C. sinensis* ve *Teucrium* sp. gibi bitkilerin bulunması dikkat çekicidir. Bitkisel ürün kullanımıyla ilişkili hepatotoksisite riskinin azaltılabilmesi için ürün kalitesi ve denetiminin sağlanması ve ürünlerin konuyla ilgili eğitim almış sağlık personeli danışmanlığında kullanılmaları gerekmektedir.

ABSTRACT Plants have been used in the prevention and treatment of diseases since ancient times. Herbal product use is one of the common causes of drug-induced-liver-injury. In retrospective studies the use of some herbs and herbal preparations has been associated with liver damage. In this review, 60 hepatotoxicity cases, reported as a result of the use of herbal products since 1976, were examined as well as anamnesis, examination, laboratory and biopsy findings. *Aloe vera* (L.) Burm.f., *Atractylis gummifera* Salzm.exL., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Chelidonium majus* L., *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., *Mentha pulegium* L. and *Hedeoma pulegioides* (L.) Pers., *Piper methysticum* G.Forst., *Polygonum multiflorum* Thunb., *Valeriana officinalis* L., pyrolysidine alkaloid plants, *Teucrium* L. species' components responsible for hepatotoxicity, hepatotoxicity mechanisms and current treatment approaches are compiled. Although the mechanism of general hepatotoxicity is uncertain, pathogenesis is mostly create of idiosyncratic type reactions. There isn't a gold standard in diagnosis and is based on exclusion criteria. The R value is calculated to determine the type of liver damage, and it has been reported that plants can cause cholestatic and mixed type damage, mostly hepatocellular damage. Various scoring systems have been developed for diagnosis and the most commonly used is Roussel Uclaf Causality Assessment Method scoring. Improvements in liver tests were observed in most cases after withdrawal of herbal product. It is noteworthy that organ failure and death are observed as a result of many cases and finding plants that cause severe damage such as *A. gummifera*, Pennyroyal oil, and widely consumed by public such as *C.sinensis* and *Teucrium* sp. To reduce the risk of hepatotoxicity, product quality and control should be ensured and the products should be used under supervision of health personnel.

Anahtar Kelimeler: İlaça bağlı karaciğer hasarı; bitkisel ürün; akut hepatit

Keywords: Drug induced liver injury; herbal product; acute hepatitis

Ülkemizde bitkisel ürünler, Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılarak sadece eczanelerde satılan geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve Tarım Orman

Bakanlığı tarafından onaylanarak piyasaya çıkan takviye edici gıdalar olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar dışında bitkisel droglar da halk tarafından

Correspondence: Gülin RENDA

Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: gulingurhan@yahoo.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 24 Jul 2020

Received in revised form: 07 Jan 2021

Accepted: 01 Mar 2021

Available online: 18 Mar 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hastalıklara karşı kullanılabilir. ¹ Bitkilerin yapısında bulunan sekonder metabolitlerin, sağlığın korunmasında ve hastalıkların tedavisinde önemli rolleri bulunmakta ve bu nedenle bitkiler ilaç ham maddesi eldesinde kullanılmaktadır.

Karaciğer, kimyasalların biyotransformasyonu ve detoksifikasyonundan sorumlu, toksik reaksiyonlara yoğun şekilde maruz kalan başlıca organdır. ² İlaçlar, farklı mekanizmalarla geniş bir spektrumda karaciğer hasarına yol açabilirler. İlaça bağlı karaciğer hasarı (İBKH), yaygın olarak görülen advers bir reaksiyondur ve bitkisel ürün kullanımının, bitkilerin yapısında bulunan sekonder metabolitler nedeniyle İBKH'nin en yaygın nedenlerinden birisi olduğu bilinmektedir. 2004-2013 yılları arasında 839 İBKH vakasının 130'unun (%15,5), bitkisel ürün kullanımına bağlı ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Çin'de yapılan benzer retrospektif çalışmada 29.478 İBKH vakası incelenmiş ve bitkisel ürün ve diyet takviyelerine bağlı hasar oranının %26,81 olduğu bulunmuştur. Ülkemizde Öztürk ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise 82 İBKH hastasının 10 tanesinde (%12,2), hasar bitkisel ürün kullanımıyla ilişkilendirilmiş ve en yaygın İBKH etkenlerinin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotiklerden sonra bitkisel ürünler olması dikkat çekici bulunmuştur. ³⁻⁵

Bitkilere bağlı karaciğer hasarı patojenezi; direkt hepatotoksisite, immünolojik hepatotoksisite ve idiyosenkratik hepatotoksisite olmak üzere 3'e ayrılır ve bitkilere bağlı hepatotoksisitenin genellikle idiyosenkratik tipte olduğu kayıtlıdır. ² Bitkiye bağlı gelişen hepatotoksisite, transaminaz düzeylerinde artış, akut, kronik ve otoimmün hepatit, steatoz, kolestaz, nekroz, hepatik fibroz ve siroz, hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS) ve organ nakli gerektiren fulminan karaciğer yetersizliğini içeren geniş bir spektrum taşımaktadır. Hastaların şikâyetleri arasında başta sarılık olmak üzere; hâlsizlik, bulantı, kusma, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı, abdominal ağrı ve pruritus gibi durumlar bulunmaktadır.

İlaç/bitki indüklü karaciğer hasarının hepatoselüler, kolestatik ve miks olmak üzere 3 tipi mevcuttur. R değeri, karaciğer hasarının ayırt edilmesinde kullanılan bir indeks olup, hastanın alanin aminot-

ransferaz (ALT) değerinin ALT üst sınır değerine bölünmesiyle elde edilen sonucun, hastanın alkalen fosfataz (ALP) değerinin ALP üst sınır değerine bölünmesiyle elde edilen sonuca oranlanmasıyla hesaplanmaktadır. R değeri >5 ise hasar tipi hepatoselüler; <2 ise kolestatik ve 2-5 ise miks tip olarak tanımlanmaktadır. Bitki indüklü karaciğer hasarının tanısı için altın bir standart bulunmamaktadır. Tanı, viral hepatit (hepatit A, B, C veya E, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, Herpes simpleks virüsü), otoimmün hastalıklar (otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit) ve metabolik hastalıklar (hemokromatozis, alfa1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı) gibi diğer olası nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır. Alkol tüketiminin değerlendirilmesi, iskemik hepatitin ekarte edilmesi ve karaciğer görüntüleme yöntemlerinin kullanılarak diğer patolojilerin dışlanması, tanıda kolaylık sağlamaktadır. ⁵ Ayrıca hasarın teşhisi için "Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)" skorlaması, Naranjo algoritması ve Maria ve Victorino ölçeği gibi çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan RUCAM skorlaması olup; kronoloji, risk faktörleri, eş zamanlı ilaç kullanımı, diğer etiyojilerin araştırılması, ilacın/bitkinin hepatotoksik potansiyeli hakkında mevcut bilgiler ve yeniden müdahale edildiğinde alınan yanıtı içeren parametreleri değerlendirmektedir. Elde edilen puan ≤0 ilaç/bitki ile ilişki bulunmamakta, 1-2 kuşku, 3-5 olası, 6-8 muhtemel ve >8 ise kuvvetli muhtemel olarak tanımlanmaktadır. ⁶

Bu çalışmada bitkisel ürünlerin neden olduğu karaciğer hasarının, vakalardan yola çıkılarak incelenmesi ve söz konusu bitkilerin hepatotoksisite oluşumundaki mekanizmaları, hepatotoksisiteden sorumlu bileşenleriyle tedavi yaklaşımlarının literatüre dayanarak derlenmesi amaçlanmaktadır.

■ BİTKİSEL ÜRÜN KULLANIMI SONUCU MEYDANA GELEN HEPATOTOKSİSİTE VAKALARI

Araştırmada, 1976-2019 yılları arasında görülen ve "bitkisel ürün kullanımına bağlı meydana gelen hepatotoksisite" olarak nitelendirilen tüm vakalar, Pub-

Med, ScienceDirect, Scopus, LiverTox veri tabanlarında taranmıştır. Çok sayıda vaka raporunun mevcut olduğu bitkisel ürünlerde skorlama sistemleri kullanılarak, karaciğer hasarının bitkisel ürüne atfedildiği vakalar seçilmiştir. Aynı bitkilerin kullanımı sonucunda ortaya çıkan, benzer laboratuvar ve biyopsi bulgularına sahip olan, skorlama sistemi olmayan vakalar hariç tutularak, derlemede değerlendirilmek üzere 60 vaka raporu belirlenmiştir. Vakalarda hasta öyküleri, muayene, laboratuvar ve varsa biyopsi bulguları incelenmiş ve sonuçları tablo hâlinde özetlenmiştir (Tablo 1).

HEPATOTOKSİSİTE VAKALARINDAN SORUMLU BİTKİLER

Yapılan araştırmada klinik verilere göre *Aloe vera*, *Atracylis gummifera*, *Camellia sinensis*, *Chelidonium majus*, *Cimicifuga racemosa*, *Mentha pulegium* ve *Hedeoma pulegioides* bitkilerinden elde edilen pennyroyal yağı, *Piper methysticum*, *Polygonum multiflorum*, pirolizidin alkaloidleri (PA) içeren bitkiler, *Teucrium* türleri ve *Valeriana officinalis* tüketimiyle ilişkilendirilen çok sayıda hepatotoksosite vakasının olduğu görülmüştür.

ALOE VERA (L.) BURM.F.

Yaklaşık 400 *Aloe* türü bulunmaktadır ve bunlar arasında Türkçe “sarısabır” olarak bilinen *A. vera* fitoterapide en yaygın kullanılanıdır. Xanthorrhoeaceae familyasına ait bitkinin ana vatanı Afrika, Madagaskar ve Arabistan yarımadası olup, Güney Amerika ve ülkemizde de yetiştirilmektedir. Bileşiminde antrakinonlar (aloin, emodin), vitaminler (B₁₂, folik asit, kolin), enzimler, mineraller, şeker, yağ asitleri ve hormonlar bulunmaktadır. *A. vera*'nin aftöz stomatit, kuru cildin nemlendirilmesi, cilt yanıkları ve ülserleri, radyasyon dermatiti, genital herpesler, psöriyazis ve seboreik dermatit gibi cilt hastalıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Antiinflamatuvar, antitümoral, antiviral ve laksatif aktiviteleri raporlanmıştır.⁵⁷ Son zamanlarda bitki, zayıflamak amacıyla kullanılmaktadır ve hepatotoksositeyle ilişkilendirilen ilk vaka raporu 2005 yılında Almanya'da bildirilmiştir.⁷ *A. vera*'nin ülkemizde de toksik hepatitle ilişkilendirilen vaka raporları bulunmaktadır.^{9,11} Bitkinin hepatotoksik etkisini araştıran prelinik ve klinik çalışmalar

yetersizdir. 1994 yılında Kore Ulusal Güvenlik Araştırma Enstitüsünün gerçekleştirdiği *Aloe* toksisitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, bitki kullanımını takiben hematolojik test, serum biyokimyası ve histopatolojik incelemeler sonucunda bitkinin herhangi bir advers etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Dört hafta boyunca günde 2 kez 100 mL oral *A. vera* jel alan 30 ülseratif kolit hastasında gerçekleştirilen klinik bir çalışmada ise anormal hepatik laboratuvar belirteçleri ve/veya hepatotoksosite semptomları saptanmamıştır.^{7,8} *A. vera* tüketimiyle ilişkilendirilen olgularda karaciğer hasarının tipi, genellikle hepatoselülerdir ve hastaların kliniğinde sarılık, hâlsizlik, dispeptik şikâyetler, kaşıntı ve döküntüyle birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin yükselmeler söz konusudur. *Aloe*'nin hepatotoksik etkisinden sorumlu bileşeni ve toksik etki mekanizması belirsizdir. Ancak biyopsi bulgularında portal alanda eozinofillerin görülmesi, hipersensitivite reaksiyonunun aracılık ettiğini düşündürmektedir.⁷ *Aloe*'nin indüklediği hepatotoksitenin, spesifik bir tedavisi yoktur. Hastalara gözlem ve destekleyici bakım (gerektiğinde antiemetik ve antihistaminik ilaçlar) uygulanmaktadır.⁸

ATRACYTLIS GUMMIFERA SALZM. EX L.

A. gummifera (syn. *Carlina gummifera* (L.) Less, sakız keyganası), özellikle Akdeniz Bölgesi'nde yayılış gösteren dikenli bir Asteraceae bitkisidir. Toprak altı kısımları atraktilozit (ATR) ve karboksiatraktilozit olmak üzere diterpenoit glukozit yapısında iki toksik bileşik taşımaktadır. *A. gummifera*'nın antipiretik, diüretik, pürгатif ve emetik etkilerini gösteren çalışmalar yapılmıştır.⁵⁸ Bitkinin tüketimi sonucu şiddetli hepatoselüler hasar, akut böbrek yetersizliği ve hipoglisemiyle karakterize zehirlenme vakaları bildirilmiştir.^{12,13} Hepatotoksitesini araştıran *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar bulunmaktadır. 0,2-2,0 mM ATR ile inkübe edilen sıçan ve evcil domuz karaciğerinde hücrel adenozin trifosfatın (ATP) önemli ölçüde azaldığı, laktat dehidrogenazın önemli ölçüde yükseldiği ve lipid peroksidasyonunun arttığı raporlanmıştır. Ayrıca ATR ile muamelenin glutatyon düzeylerinde belirgin bir tükenmeye ve oksitlenmiş glutatyonunda önemli bir artışa neden olduğu bildirilmiş, glutatyon/okside glutatyon oranındaki önemli ölçü-

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımını sonucu meydana gelen hepatotoksikite vakaları.

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları	Hastanın öyküsü	Semptomlar/muayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Obtimumun belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f., Aloe, sarı sabır	21 K, zayıflamak amacıyla 1 ay boyunca günde 2 kez 30 mL A. vera içeren kuru ekstre kullanmış	Karın rahatsızlığı, bulanti, hafif ateş, asit, splenomegali	AST 2449 IU/L ↑ ALT 1703 IU/L ↑ GGT 249 IU/L ↑ ALP 709 IU/L ↑ LDH 4802 IU/L ↑ TB/KB 1,5/0,9 mg/dL ↓ PT 29,8 sn ↑	IgG anti-HAV ve anti-HBs +	Negatif	Hepatoselüler hasar ve hepatik lobüllerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu	7
	73 K, penisilin alerjisi öyküsü, konistipasyona karşı 500 mg A. vera yaprak tozu içeren kapsüllerden 5 yıl boyunca 2-3 günde, 1 kapsül kullanmış 24 E, 3 hafta 500 mg A. vera ekstresi içeren kapsüllerden günde 1 kez kullanmış	Sarılık, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, halsizlik, işahsızlık, bulanti, sağ omuz ağrısı, sırtta döküntü, kilo kaybı	ALT 1451 U/L ↑ ALP 535 U/L ↑ TB 10,7 mg/dL ↓ KB 7,2 mg/dL ↓ TB 9 mg/dL ↑ KB 8,2 mg/dL ↑ AST 2550 U/L ↑ ALT 2400 U/L ↑ ALP 400 U/L ↑ GGT 140 U/L ↑	Negatif	ASMA 1:160 titrede +	Hepatitle uyumlu portal alan, lobüllerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatosit nekrozu, safra stazı	8
	62 K, 3 ay boyunca 420 mg A. vera ekstresi içeren toz kullanmış	İkterik sklera ve cilt, bulanti, kusma pruritus, yorgunluk, sağ üst karın rahatsızlığı	AST 1477 IU/L ↑ ALT 1564 IU/L ↑ TB 14,64 mg/dL ↑	Negatif	Negatif	Bilki indükli hepatit ile uyumlu köpüleşme nekrozu, portal ve asiner inflamatuvar infiltrat	9
	18 E, Still hastalığı, 40 mg/gün prednizolon, 40 mg/gün famotidin kullanımı öyküsü, 20 gün boyunca A. vera kullanmış	İkterik sklera ve cilt, yorgunluk	AST 358 IU/L ↑ ALT 932 IU/L ↑ ALP 463 IU/L ↑ GGT 2503 IU/L ↑ TB 23,43 mg/dL ↑ KB 14,94 mg/dL ↓ LDH 577 U/L ↑ Üre 58,4 mmol/L ↓ Kreatinin 482 µmol/L ↑ AST 1830 IU/L ↑ ALT 4170 IU/L ↑ TB 9,2 mg/dL ↑ KB 7,1 mg/dL ↓ ALP 320 IU/L ↑ INR 5,06 ↑ KŞ ↓ K+ ↑	Anti-HBs IgG+ HSV için IgM antikorlu eser miktarda+ Negatif	Negatif	Toksik hepatit ile uyumlu portall/lobüller inflamatuvar infiltrat, asidoif cism, balonlaşmış hücreler, safra stazı	10
<i>Attractylis gummifera</i> Salzm.ex L., Pine thistle, sakız keyganası	30 aylık erkek çocuk, ebeveynleri kolundaki yanığı tedavi etmek amacıyla 6 gün A. gummifera kökünden hazırlanan dekoksyonu içeren oküzif bandajı 12 saatte bir lokal olarak uygulamış	Sarılık, koyu renkli idrar, yaygın maküler döküntüleri	AST 358 IU/L ↑ ALT 932 IU/L ↑ ALP 463 IU/L ↑ GGT 2503 IU/L ↑ TB 23,43 mg/dL ↑ KB 14,94 mg/dL ↓ LDH 577 U/L ↑ Üre 58,4 mmol/L ↓ Kreatinin 482 µmol/L ↑ AST 1830 IU/L ↑ ALT 4170 IU/L ↑ TB 9,2 mg/dL ↑ KB 7,1 mg/dL ↓ ALP 320 IU/L ↑ INR 5,06 ↑ KŞ ↓ K+ ↑	Negatif	Negatif	Toksik hepatit ile uyumlu portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon	11
	7 yaşında erkek çocuk, oksitiazis için A. gummifera kökünden hazırlanan ekstreyi kullanmış	Sarılık, epigastik ağrı, kusma, anksiyete, koma durumu	AST 1830 IU/L ↑ ALT 4170 IU/L ↑ TB 9,2 mg/dL ↑ KB 7,1 mg/dL ↓ ALP 320 IU/L ↑ INR 5,06 ↑ KŞ ↓ K+ ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış	12
	7 yaşında erkek çocuk, oksitiazis için A. gummifera kökünden hazırlanan ekstreyi kullanmış	Sarılık, epigastik ağrı, kusma, anksiyete, koma durumu	AST 4300 U/L ↑ ALT 6000 U/L ↑ TB 9,8 mg/dL ↑ NH3 170 µg/dL ↑ PT ve PTT ↑ KŞ ↓	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	İnterisiyel bağ dokusu kollapsı ve seroid içeren makrofej birikimi ile hepatik parankimde nekroz, intrahepatik kolestaz/ölümle sonuçlanmış	13

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksisite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları	Hasıdamın öyküsü	Semptomlar/ımuayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Obitimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, green tea, yeşil çay	48 K, Bronz'ağaç kullanımı sonucu anormal ses işitmesinden dolayı 30 mg nikergolin , günde 50 mg piribedi, günde 60 mg prednizolon ile tedavi edilmiş, sarılık başlamadan 1 gün önce 1 g parasetamol almış ve hasta 2 ay boyunca yeşil çay hidroalkolik ekstresi içeren Exolise® (Aikopharma Laboratuvarları, Fransa) 1 günde 4 kapsül kullanmış 62 K, tonsilektomi, apendektomi, kolisitoktomi ve diyet tedavisi ile kontrol edilen hiperkolesterolemi öyküsü, 9 ay boyunca her gün 2 veya 3 fincan yeşil çay infüzyonu kullanmış 81 K, 2 yıl boyunca, günde 2 kez 1 damlalığöz travoprost göz damlası, birkaç yıl boyunca günde 20 mg simvastatin, butizid + kalium camentoaat kullanın öyküsü, 1 ay boyunca glokom için günde 1 kez %90 ECGG içeren kuru yeşil çay ekstresi tableti kullanmış 72 K, nonfarmakolojik HT öyküsü, 3 ay boyunca glokom için günde 2 kez %90 ECGG içeren kuru yeşil çay ekstresi tableti ve bir tableti/gün Luteinofia® (Sooft İtalya, İtalya) (lutein 10 mg/tablet ve vitamin E 40 K, hipotroidizm ve diyet kontrolü hiperlipidemi öyküsü ve levotiroksin kullanımı öyküsü, 1 hafta boyunca vücut gelişmek için günde 6 tablet Hydroxycul® (Iovate Sağlık Bilimleri A.Ş., Kanada) (91 mg ECGG içeren yeşil çay ekstresine ilaveten çok sayıda bitkisel ekstre içeriği) kullanmış 33 K, hipofiz adenomu öyküsü, düzenli oral kontraseptif kullanımı mevcut, zayıflamak için 2 hafta boyunca Hydroxycul® kullanmış 52 K, metoprolol kullanımı öyküsü, başvurudan 3 hafta önce 2 gün Slimquick (SimQuick Laboratories®, ABD) (135 mg ECGG içeren yeşil çay ekstresine ilaveten çok sayıda bitkisel ekstre içeriği) kullanmış	Sarılık, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, epigastrik ağrı, yorgunluk Karın ağrısı, bulantı Sarılık, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, asteni, bulantı, kusma	ALT 780 U/L ↑ TB 1,15 mg/dL hafif ↑ GGT 110 U/L ↑ Ferritin 1011 µg/L ↑ Fe 189 µg/dL ↑ ALT 2368 U/L ↑ AST 1996 U/L ↑ PT/INR ↑ TB 21,80 mg/dL ↑ KB 12,10 mg/dL ↑	Negatif	Negatif	Akut hepatitle uyumlu hepatik asinüs zon 3'te hepatosellüler konfluent nekroz	14
			ALT 1020 U/L ↑ ALT 1150 U/L ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış	17
		Sarılık	TB 18 mg/dL ↑ kolestaz indeksi ↑ AST ve ALT > 700 U/L ↑	Negatif	Negatif	Kolestatik hepatit ve granülomatöz kolanjit	16
		Kramp, epigastrik ağrı, kanlı olmayan ishal, ateş, titreme, bulantı, kusma, anoreksi, yorgunluk	AST 934 U/L ↑ ALT 1570 U/L ↑ TB 20,9 mg/dL ↑ KB 14,2 mg/dL ↑	Negatif	ANA ve ASMA düşük titrede +	Yapılmamış	17
		İkterik cilt ve sklera, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, kaşınıtı, yorgunluk, bulantı, kramplı karın ağrısı	TB 16,5 mg/dL ↑ AST 1507 IU/L ↑	Negatif	Negatif	Kollaps, sentrilobüler ve konfluent nekroz/karaciğer	18
		Sarılık, kusma, ikterik sklera, asit	ALT 945 IU/L ↑ ALP 210 IU/L ↑ INR 2,82 ↑	Negatif	Negatif	transplantasyonu gerektiren fulminan yetersizlik	

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksisite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları <i>Cassia angustifolia</i> Vahl, <i>C. acutifolia</i> Delile, <i>Senna</i> , sinameki	Hastanın öyküsü	Semptomlar/muayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Otoimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
	52 K, en az 3 yıl konstipasyona karşı günlük (<i>C.angustifolia</i> 'nın 70 g kuru meyvelerinden hazırlanan) 1 L çay kullanmış	Hâşızlık, iştahsızlık	AST 6640 IU/L ↑ ALT 9160 IU/L ↑ TB 6.2 mg/dL ↑ INR 5.27 ↑ Faktör V % ↓ KŞ ↓ Üre ve kreatinin ↑ Hipernatremi Aminoasidüri ve mikroproteinüri	Negatif	Negatif	Portal/lobüler infiltrasyon, santral venlerin çevresinde hücresel nekroz	19
<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb., <i>Asiatic pennywort</i>, gotu kola	26 K, atopik dermatit öyküsü, laksatif amaçla haftada 2 kez 100 mg sermoziB'ye eş değer sinameki meyve ekstresi kullanmış 61 K, zayıflamak için <i>C. asiatica</i> içeren tablet 30 gün kullanmış	Pruritus, koyu renkli idrar Sağ hipokondryumda ağrı, kolüri, artralji, sarılık, ağrılı hepatomegali	ALT 303 U/L ↑ AST 212 U/L ↑ ALP 227 U/L ↑ GGT 61 U/L ↑ AST 1020 U/L ↑ ALT 1193 U/L ↑ ALP 503 U/L ↑ TB 4,23 mg/dL ↑	Negatif	Negatif ASMA 1/160 titrede + AMA 1/320 titrede +	Lenfoplazmositik infiltratların eşik ettiği özellikle zon 3'te belirgin hücre nekrozu ve apoptozu ile birlikte granülomatöz akut hepatit	20
	52 K, zayıflamak için 3 hafta <i>C. asiatica</i> içeren tablet kullanmış	Asteni anoreksiya, pruritus, kolüri, sarılık, ağrılı hepatomegali	AST 1287 U/L ↑ ALT 1694 U/L ↑ ALP 472 U/L ↑ TB 19,89 mg/dL ↑	Negatif	Negatif	Granülom, nekroz alanları ve eozinofilik dejenerasyonun eşik ettiği yoğun nekroinflamatuvar aktivite ve kolestazla birlikte kronik hepatit	21
	49 K, zayıflamak için 2 ay <i>C. asiatica</i> içeren tablet kullanmış	Sağ hipokondryum ağrısı, sarılık, asteni, ağrılı hepatomegali	AST 260 U/L ↑ ALT 324 U/L ↑ ALP 484 U/L ↑ TB 3.9 mg/dl ↑	Negatif	Negatif	Lenfoplazmositik infiltrat eşliğinde zon 3'te eozinofilik dejenerasyon, nekroz alanları ile birlikte granülomatöz hepatit	21
	15 K, 8 hafta boyunca akne tedavisi için limesiklin, 6 hafta aktif bileşeni <i>C. asiatica</i> olan bitkisel ürün kullanmış	Karın ağrısı, kusma	TB 31 µmol/L ↑ ALT 3222 IU/L ↑ GGT 39 IU/L ↑ PT 31 sn ↑ INR 2.7 ↑	Negatif	Negatif	Granülomatöz hepatit	22

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksikite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları	Haastanın öyküsü	Semptomlar/mauyene bulgular	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Otoimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
<i>Chelidonium majus L., Greater celandine, kırılacağı otu</i>	26 K, diz artralji için 2 ay 400 mL/gün C. majus ekstresi kullanmış	Anoreksiya, dispepsi, bulantı, iktirik sklera ve cilt	ALT 327 IU/L ↑ AST 711 IU/L ↑ ALP 571 IU/L ↑ GGT 955 IU/L ↑ TB 1,95 mg/dL hafif	Negatif	Negatif	Akut hepatit ile uyumlu hepatositlerde balon dejenerasyonu, çok sayıda asidoofil cisim, portal alanda hafif bir inflamasyon	6
	39 K, sistit için sulfametoksazol kürü, diş cerrahisi sonrası apse için penisilin kullanma öyküsü, semptomlar başlamadan önceki 4 hafta C. majus içeren ürün kullanmış	Zayıflık, nefes darlığı, yorgunluk, koyu renkli idrar, sarılık, bulantı, kusma, gece terlemesi, kaşıntı, cilt döküntüsü	ALT 827 IU/L ↑ ALT 912 IU/L ↑ TB 13,5 mg/dL ↑ GGT 368 IU/L ↑ INR ↑	Negatif	ANA 1:80 düşük titrede +	Yapılmamış	23
	69 E., kolesistektomi, kaça protezi implantasyonu öyküsü, postprandiyel karın rahatsızlığı için C. majus içeren 80 kapsülü 5 hafta kullanmış	Hâlsizlik, sağ üst kadrana ağrısı, abdominal ağrı, bulantı, koyu renkli idrar, sarılık	AST 466 IU/L ↑ ALT 811 IU/L ↑ GGT 173 IU/L ↑ AP 312 IU/L ↑ TB 9,1 mg/L ↑	Negatif	Negatif	Akut kolestaik hepatit ile uyumlu portal/perportal inflamatuvar hücre infiltratı, hepatosit dejenerasyonu, asidoofil cisim, kolestaz	23
<i>Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., Black cohosh, siyah yılan kökü</i>	69 K, HT, geçirilmiş hepatit A, amiodipin, melprol, omeprazol kullanım öyküsü. Sıcak basması önlemek için 1 hafta 150 mg/gün standardize kök ekstresi kullanmış 44 K, 1 ay boyunca menopozal şikâyetlerin hafifletmesi için kök kullanmış	Sağ üst kadrana ağrısı, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı Kaşıntı, artralji, yorgunluk, iktirik sklera ve cilt	TB 6,3 mg/dL ↑ KB 4,9 mg/dL ↑ ALP 296 IU/L ↑ ALT 2385 IU/L ↑ AST 1386 IU/L ↑ TB 20 mg/dL ↑ AST 420 U/L ↑ ALT 215 U/L ↑ ALP 201 U/L ↑	Negatif	ANA 1,7 + ASMA 1:80 titrede + p-ANCA +	Otoimmün hepatit ile uyumlu portal tabanlı kronik inflamasyon, orta derecede lobüler aktivite	24
	50 K, 5 ay menopozal şikâyetlerin hafifletmesi için 500 mg/gün kök kullanmış	İktirik sklera, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı, hepatik ensefalopati, sarılık, "flapping tremor", değişen zihinsel aktivite	TB 7,6 mg/dL ↑ KB 5,4 mg/dL ↑ ALT 1474 U/L ↑ AST 2114 U/L ↑ ALP 232 U/L ↑ Bilirubin 474 µmol/L ↑ ALP 151 IU/L ↑ AST 2385 IU/L ↑ ALT 1119 IU/L ↑ Arteriyel NH3 171 µmol/L ↑	Negatif	Negatif	Kolestaz, hepatoselüler hasar	25
	60 K, hipotroidizm, migren öyküsü, 100 µg levotiroksin 20 mg propranolol kullanımı mevcut. Menopoz semptomlarını hafifletmek 2 hafta kullanmış	İktirik sklera, koyu renkli idrar, asit, grade 3 hepatik ensefalopati	ALT 1474 U/L ↑ AST 2114 U/L ↑ ALP 232 U/L ↑ Bilirubin 474 µmol/L ↑ ALP 151 IU/L ↑ AST 2385 IU/L ↑ ALT 1119 IU/L ↑ Arteriyel NH3 171 µmol/L ↑	Negatif	Negatif	Köprüleşme fibrozisi, hücre nekrozu ve kolestaz/karaciğer transplantasyonu gerektiren fulminan karaciğer yetersizliği	26
	51 K, gastrik baypas cerrahisi, laminektomi öyküsü. Menopozal semptomların hafifletmesi için 3 yıl aralıklı 20 mg/gün C. racemosa içeren preparat kullanmış, semptomlar başlamadan 2 ay önce ise dozu 2 katına çıkarmış	Letarji, bulantı artralji, sarılık, asit, ensefalopati, "flapping tremor"	ALT 1327 U/L ↑ ALT 1230 U/L ↑ ALP 191 U/L ↑ GGT 523 U/L ↑ TB 106 µmol/L ↑ INR ↑	Negatif	Negatif	Köprüleşme fibrozisi, hücre nekrozu ve kolestaz/karaciğer transplantasyonu gerektiren fulminan karaciğer yetersizliği	27
	28 ay önce ise dozu 2 katına çıkarmış	Letarji, bulantı artralji, sarılık, asit, ensefalopati, "flapping tremor"	ALT 1327 U/L ↑ ALT 1230 U/L ↑ ALP 191 U/L ↑ GGT 523 U/L ↑ TB 106 µmol/L ↑ INR ↑	Negatif	Negatif	Köprüleşme fibrozisi, hücre nekrozu ve kolestaz/karaciğer transplantasyonu gerektiren fulminan karaciğer yetersizliği	28

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksikite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları <i>Crotalaria juncea</i> L., Sımm hemp, krotalarya	Hastanın öyküsü	Semptomlar/muayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Obtimumun belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., <i>Asian ginseng</i> , <i>ginseng</i>	35 K, gebe, 3 yıl atriyal için indometazin, fenibutazon tedavisi almış. Bitkinin yapraklarını içeren çayı 6 hafta boyunca 2 litre/gün ve daha sonra 1 litre/gün kullanmış	Bulantı, epigastrik rahatsızlık, asit hepatomegali	ALP 122 mU/mL ↑ TB 6ng/L ↑ AST mU/ml ↑ LDH 185 mU/ml ↑ PT 15,4 sn ↑	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Hepatositlerin sentriyobüler konjesyonu, hepatik ven oklüzyonu. Disse alanında kırmızı hücre ekstrasvazasyonu ödem ve subendotelial bağ dokusu tarafından lümenin obiterasyonu; 28 mm Hg hepatik kama basıncı/HSOS Portal ve lobüler inflamatuvar infiltratlar, lobüler düzensizlik, hepatositlerin balon dejenerasyonu, sentriyobüler nekroz, fokal köprüleşme nekrozu,	29
<i>Pennyroyal yağlıbitki ekstresi</i> (<i>Mentha pulegium</i> L. ve <i>Hedeoma pulegioides</i> (L.) Pers.)	45 K, 3 ay menopoz semptomlarını hafifletmek için <i>P. ginseng</i> kullanmış	Sol üst kaatran karın ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı	AST T17 U/L ↑ ALT 343 U/L ↑ TB 5 mg/dL ↑ ALP 182 U/L ↑	Hepatit A'ya bağlılık	ANA +	nekronekroz, kolestaz, hafif steatoz Otopside en belirgin hasar karaciğerde bulunmuş, karaciğer hücrelerinin önemli sentriyobüler dejenerasyonu, nekrozu/sekonder anoksik ensefalopati ve çoklu organ yetersizliğine bağlı ölüm	30
<i>Piper methysticum</i> G. Forst., kava	24 K, abortasyonu indüklemek için 2 haftadan uzun süre pennyroyal bitki ekstresi, <i>C. racemosa</i> kök ekstresi kullanmış	Abdominal kramp, itirime, kusma, senkop, yürüme zorluğu, nöbet şeklinde itirime	AST 44,53 µkat/L ↑ ALT 29,12 µkat/L ↑ LDH 68,18 µkat/L ↑ PT 23 sn ↑ aPTT 68 sn ↑ INR 4,1 ↑	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	nekronekroz, kolestaz, hafif steatoz Otopside en belirgin hasar karaciğerde bulunmuş, karaciğer hücrelerinin önemli sentriyobüler dejenerasyonu, nekrozu/sekonder anoksik ensefalopati ve çoklu organ yetersizliğine bağlı ölüm	31
<i>Piper methysticum</i> G. Forst., kava	18 K, depresyon öyküsü, abortif amaçla 12,5 ons pennyroyal yeği kullanmış, geçmişte menstürasyonu indüklemek için çok defa bitki yapıklarından hazırladığı çayı içmiş	Karın ağrısı, bulantı, kusma, ajitasyon, letarji	Metabolik asidoz, AST 10160 IU/L ↑ ALT 4400 IU/L ↑ LDH 7920 IU/L ↑ TB 6,1 mg/dL ↑ PT 32 sn ↑ aPTT 64 sn ↑	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Otopside masif sentriyobüler hepatik nekroz, karaciğerde laserasyon/çoklu organ yetersizliğine bağlı ölüm	32
<i>Piper methysticum</i> G. Forst., kava	14 K, arksiyetesi için 4 ay 100 mg <i>P. methysticum</i> içeren tabletlerden günde iki kez kullanmış	Bulantı, kusma, sarılık	TB 15,5mg/dL ↑ KB 6,3mg/dL ↑ AST>3500 U/L ↑ ALT > 4400U/L ↑ GGT 127U/L ↑	Negatif	Negatif	%70 hepatoselüler nekroz, parankimde inflamatuvar hücre infiltrasyonu/karaciğer transplantsasyonu gerektiren fulminan hepatit	33
<i>Piper methysticum</i> G. Forst., kava	42 E, kava iörenine katılmış, toplam 2-3 L <i>P. methysticum</i> ekstresi tüketmiş	Hâlsizlik, iştahsızlık, sarılık	AST 1602 U/L ↑ ALT 2841 U/L ↑ GGT 121 U/L ↑ ALP 285 U/L ↑ LDH 460 U/L ↑ TB 31 mg/dL ↑ Ferritin 1531 µg/L ↑ TB 40 mg/dL ↑ ALT 2442 U/L ↑ ALP 246 U/L ↑ Protrombin zaman indeksi <-%20	Negatif	Negatif	Toksik karaciğer hasarı ile uyumlu hepatositlerin nekrozu, şişmiş Kupfer hücreleri ile birlikte portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu	34
<i>Piper methysticum</i> G. Forst., kava	22 K, 1,5 yıl 180-250 µg norgesimata, 35 µg etinil estradiol, migren için ayda 2 kez 10 mg rizatriptan, 500 mg asetaminofen kullanım öyküsü, 4 ay 240 mg/gün <i>P. methysticum</i> kullanmış	Bulantı, yorgunluk, sarılık	Ferritin 1531 µg/L ↑ TB 40 mg/dL ↑ ALT 2442 U/L ↑ ALP 246 U/L ↑ Protrombin zaman indeksi <-%20	Negatif	Negatif	Karaciğer transplantsasyonu gerektiren akut karaciğer yetersizliği/eksplant karaciğer küçük, az sayıda hepatosit, geniş nekrotik alanlar	35

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksisite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları <i>Polygonum multiflorum</i> Thumb.	Hastanın öyküsü	Semptomlar/muayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Otoimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
	5 yaşında kız çocuğu, 2 kez hepatotoksisite belirtileri nedeniyle hastaneye başvurmuş, ilk başvurudan önce 4 gün 3 tablet/gün ve 2. başvurudan önce 1 ay 2 tablet/gün <i>P. multiflorum</i> ekstresi) kullanılmış	Koyu renkli idrar, açık renkli dışkı, ikterik konjonktiva ve cilt	ALT 1543 U/L ↑ AST 1938 U/L ↑ TB 84,6 µmol/L ↑ GGT 67 U/L ↑ LDH 1161 U/L ↑	Negatif	Negatif	Hepatost fokal nekrozu, apoptik cisim, hidropik dejenerasyon, portal kanalda miks inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofili ve Kupffer hücre aktivasyonu	36
	41 E. saç renginin siyahlaşması için 2 hafta 6 g/gün işlenmiş <i>P. multiflorum</i> toz oral yolla kullanılmış	Hâlsizlik, anoreksiya, bulantı, ikterik cilt ve sklera	ALT 766 U/L ↑ AST 418 U/L ↑ TB 164,5 µmol/L ↑ DB 132,9 µmol/L ↑ GGT 167 U/L ↑ Total safra asidi ↑	HBSAb+	Negatif	Akut hepatitle uyumlu lobüller inflamatuvar hücre infiltratı, kanaliküller ve hepatoselüler kolestaz, hepatosit nekrozu	37
	46 K. saç renginin siyahlaşması için 2 hafta Shou-Wu-Pian (200 mg/tablet <i>P. multiflorum</i> ekstresi) kullanılmış	Sarılık, hâlsizlik, bulantı, kusma, pruritus, koyu renkli idrar	ALP 185 U/L ↑ 216 µmol/L ↑ GGT 118 U/L ↑ AST 540 U/L ↑ ALT 876 U/L ↑	Negatif	Negatif	Akut hepatitle uyumlu lobüller inflamatuvar hücre infiltratı, kanaliküller ve hepatoselüler kolestaz, hepatosit nekrozu	38
<i>Rhannus purshiana</i> DC., Cascara sagrada, barut ağacı	48 E. belden ağrısı/felç, safra taşı için laparoskopik kolelizektomi; 25 mg amitriyilin, 400 mg simeidin, 2x10 mg/gün baklolen kullanımı öyküsü, 3 gün 9 kapsül oligunleşmiş <i>R. purshiana</i> kabuğu preparatı (%5 kaskarozit içeren 425 mg) kullanılmış	Sarılık, sağ üst kadrın ağrısı, bulantı, kusma, anoreksiya, karn şişkinliği, ağrı, hâlsizlik	Albumin 3,2 ↓ AST 1820 U/L ↑ ALT 999 U/L ↑ ALP 309 U/L ↑ GGT 324 U/L ↑ TB 11,8 mg/dL ↑ PT 16 ↑ Amonyak 101 mmol/L ↑	Negatif	ANA 1:640 titrede + ASMA 1:40 titrede +	Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intra kanaliküller safra stazı, safra kanalı proliferasyonu portal köprüleşme fibrozu, hafif steatoz	39
<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi, Chinese skullcap, Çin katfatası	78 K. osteoartrit, hiperlipidemi, kolelizektomi öyküsü, 3 hafta <i>S. baicalensis</i> içeren tabletlerden 2x1 dozda kullanılmış	Sarılık	AST 1053 U/L ↑ ALT 1626 U/L ↑ ALP 354 U/L ↑ GGT 599 U/L ↑ AST 1131 U/L ↑ ALT 2312 U/L ↑ ALP 285 U/L ↑ TB 12,8 mg/dL ↑ Lipaz 430 U/L ↑ aPTT ↑	Negatif	Negatif	Akut hepatit ile uyumlu portal kanal ve lobüller hücre infiltratları, çok sayıda asidoofil cisim, değinik balonlaşmış hepatositler	40
	54 K. osteoporoz HT, artraj ve poliartrit, bisoprolol, oral bifosfonat, kalsiyum, C vitamini kullanımı öyküsü, eklem ağrıları için <i>S. baicalensis</i> içeren preparatı 2-4 hafta kullanılmış	Pruritus, diyare, hâlsizlik, sarılık, koyu renkli idrar, kilo kaybı	AST 685 ↑ ALT 264 ↑ TB 5,08 ↑ ALP 293 ↑ GGT 452 ↑ PT 15,7 s ↑	Negatif	Negatif	Veno-oklüzif hastalık ile uyumlu histolojik bir patern/çoklu organ yetersizliğine bağlı ölüm	41
<i>Senecio brasiliensis</i> (Spreng.) Less	54 K. daha önce depresyon öyküsü, 20 gün menopoz tedavisi için <i>S. brasiliensis</i> çayı kullanılmış	Sarılık, asteni, hâlsizlik, asit, bilateral plevral efüzyon	AST 685 ↑ ALT 264 ↑ TB 5,08 ↑ ALP 293 ↑ GGT 452 ↑ PT 15,7 s ↑	CMV (gM) zayıf+ CMV IgG antikor afinitesi ↑	Negatif	Veno-oklüzif hastalık ile uyumlu histolojik bir patern/çoklu organ yetersizliğine bağlı ölüm	42

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksikite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları	Haastanın öyküsü	Semptomlar/mauyene bulgular	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Otoimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small, <i>Saw palmetto, cüce palmiye</i>	<i>Serenoa repens</i> öyküsü 2 aylık bir bebek, ebeveynleri 4 gün burun tıkanıklığını tedavi etmek için <i>S. longilobus</i> çayı vermişler	Kusma, hematemez, letarji	AST 10640 IU/L ↑ ALT 1860 IU/L ↑ TB 10,0 mg/dL ↑ Serum amonyak 442 µg/dL ↑ aPTT 100 sn ↑ PT 76 sn ↑ Kan şekeri ↓ Na ⁺ , Ca ²⁺ , K ⁺ ↓	Negatif	Negatif	Otopside santral parankimde nekroz, nekrotik alan boyunca, hemorajik sinüzoidlerde ve Disse alanında kanama	43
<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small, <i>Saw palmetto, cüce palmiye</i>	58 E, Gilbert sendromu, BPH öyküsü, 1 hafta BPH semptomlarını hafifletmek için günde 3 kapsül (900 mg kuru ekstre, 660 mg <i>S. repens</i> meyve tozuna eş değer) kullanmış	Sağ hipokondriyum ağrısı, asteni	ALT 1237 IU/L ↑ AST 550 IU/L ↑ GGT 456 IU/L ↑ TB 2 mg/dL ↑ İndirekt bilirubin 1,5 mg/dL ↑ LDH 975 IU/L ↑	Anti-CMV IgG +	Belirlenmemiş	Yapılmamış	44
<i>Symphitum officinale</i> L., <i>Comfrey, karakafes otu</i>	55 E, BPH öyküsü, BPH için 4 yıl ara ara <i>S. repens</i> kullanmış	Bulantı, kusma, epigastrik ağrı	AST 1265 ↑ ALT 1232 ↑ ALP 185 ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış	45
<i>Symphitum officinale</i> L., <i>Comfrey, karakafes otu</i>	23 E, 1-2 hafta her gün 4-5 yaprak <i>S. officinale</i> yaprağını buharda pişirip sebze olarak kullanmış	Grip benzeri semptomlar, halsizlik, gece terlemesi periferik ödem, abdominal distansiyon	Albumin 22 g/L ↓ TB 28 µmol/L ↑ ALP 475 U/L ↑ GGT 99 U/L ↑ AST 365 U/L ↑ Hb ve trombosit ↓ PT ve aPTT hafifçe ↑	Negatif	Negatif	Sublobüler ven trombus ile tıkanmış, konfluent hemorajik nekroz, lobüler sinüzoidal dilatasyon, hemorajik sentrilobüler nekroz, konjesyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu; santral damarda inimal proliferasyon ile ciddi daralma. Karaciğer anjiyografisinde, hepatik venül lümen daralması, 30 mmHg hepatik venöz kama basıncı saptanmış/ HSOS sonucu ölüm	46
<i>Teucrium chamaedrys</i> L., <i>Germander, dälak otu</i>	33 K, zayıflamak için 2 hafta bitki çayını kullanmış	Anoreksiya, bulantı, kusma, halsizlik, iktirik cilt ve sklera, koyu renkli idrar, karın hassasiyeti, hepatomegali	ALT 539 IU/L ↑ AST 250 IU/L ↑ ALP 177 IU/L ↑ TB 2,5 mg/dL ↑ KB 0,96 mg/dL ↑ Periferik lökosit ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış	47
<i>Teucrium chamaedrys</i> L., <i>Germander, dälak otu</i>	66 E, depüratif amaçla dekoksyonunu kullanmış	Asteni, bulantı, hepatik steatoz, hepatomegali	ALT 155 U/L ↑ AST 280 U/L ↑ GGT 180 ↑ Ferritin ↑	Negatif	Gamaglobulin ↑	Yapılmamış	48
<i>Teucrium chamaedrys</i> L., <i>Germander, dälak otu</i>	65 K, geçirilmiş hepatit B öyküsü, depüratif amaçla dekoksyonunu kullanmış	Asteni, bulantı, hepatik steatoz, hepatomegali	AST 147 IU/L ↑ ALT 340 IU/L ↑ GGT 50 ↑ Ferritin ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış	48

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksikite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları <i>Teucrium viscidum</i> Blume, Sticky germander	Hastanın öyküsü	Semptomlar/muayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Otoimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
	51 K, 3 gün içinde 1 kez 60 g <i>T. viscidum</i> 'u ezip pirinç şarabında süspansiyon ederek bel ağrısında dahillen kullanmış	Bulantı, kusma, koyu renkli idrar, sarılık	TB 11,4 mg/dL ↑ ALT 2620 IU/L ↑ AST 1876 IU/L ↑ ALP 186 IU/L ↑ CRP ↑	Negatif	ASMA zayıf titrede + IgG ↑	Yapılmamış	49
<i>Teucrium polium</i> L., Felty germander, tüylü kısamahmut	47 K, DM, hiperkolesterolemi öyküsü, kan şekeri ve kolesterolü düşürmek için 3 ay çayını kullanmış	Asemptomatik	AST 610 IU/L ↑ ALT 1083 IU/L ↑ TB 2,12 mg/dL ↑ GGT 534 IU/L ↑ ALP 224 IU/L ↑ Glukoz ↑ Total kolesterol ↑	Negatif	Negatif	Akut hepatitle uyumlu orta derecede portal inflamatuvar infiltratlar, periportal nekroz, parankimde sentriübüler litik nekroz, hepatositlerde balon dejenerasyonu ve steatoz	50
64 K, laparoskopik kolesistektomi, hiperlipidemi öyküsü, kolesterol için 2 ay boyunca sürekli <i>T. polium</i> içeren ürün kullanmış	Sarılık	AST 1260 IU/L ↑ ALT 1497 IU/L ↑ TB 11,2 mg/dL ↑ KB 6,09 mg/dL ↑ ALP 386 IU/L ↑ GGT 172 IU/L ↑ Total kolesterol ve TG ↑	Negatif	Negatif	Şiddetli nekroinflamatuvar aktiviteye sahip akut hepatiti gösteren hepatositlerin tüylü dejenerasyonu, parankimal kolestatik, portal yollarda inflamatuvar infiltratlar, periportal nekroz, portal fibrozis	Yapılmamış	51
33 K, dispeptik şikâyetler ve anne sütünü artırmak için 2,5 ay 2-3 yemek kaşığı/gün kuru tozunu kullanmış	İkterik cilt ve sklera, hâlsizlik	ALT 1673 IU/L ↑ AST 1198 IU/L ↑ ALP 586 IU/L ↑ GGT 127 IU/L ↑ TB 22 mg/dL ↑ KB 14 mg/dL ↑ PT ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış		
31 K, gebeliğin son 2 ayında ve doğum sonrası dönemde anne sütünü artırmak için 2 yemek kaşığı/gün kullanmış	Bulantı, kusma, ikterik cilt ve sklera	ALT 2397 IU/L ↑ AST 2039 IU/L ↑ ALP 466 IU/L ↑ GGT 118 IU/L ↑ TB 23 mg/dL ↑ KB 20 mg/dL ↑ PT ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış		
37 K, anne sütünü artırmak ve dispeptik şikâyetleri gidermek için doğum sonrası 1 ay kullanmış	Hâlsizlik, ikterik sklera ve cilt	ALT 1212 IU/L ↑ AST 1127 IU/L ↑ ALP 2001 IU/L ↑ GGT 165 IU/L ↑ TB 14 mg/dL ↑ KB 13 mg/dL ↑ PT ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış		

TABLO 1: Bitkisel ürün kullanımı sonucu meydana gelen hepatotoksikite vakaları (devamı).

Bitkinin Latince, İngilizce ve Türkçe adları	Hastanın öyküsü	Semptomlar/muayene bulguları	Laboratuvar bulguları	Viral seroloji	Öoimmün belirteçler	Karaciğer biyopsi bulguları	Lit
<i>Teucrium capitatum</i> L., Çak-thyme germander	62 E, hiperkolesterolemi, hiperglisemi için çayını kullanmış	Anoreksiya, bulantı, halsizlik, koyu renkli idrar, iktirik cilt ve sklera	AST 1010 IU/L ↑ ALT 1400 IU/L ↑ GGT 349 IU/L ↑ ALP 177 IU/L ↑ TB 367,2 mmol/L ↑ KB 243,1 mmol/l ↑ LDH 424 IU/L ↑ TG ↑	Negatif	ASMA+ ANA+ γ-globülin ↑ IgG ↑	Akut hepatit ile uyumlu köpürleşme nekrozu, portal alanda inflamatuvar hücre infiltratı, hepatositlerin nekrozu ve rejenerasyonu, safra kanalı epitelinde proliferasyon	52
<i>Valeriana officinalis</i> L., Valerian, kedi otu	27 K, 3 ay günde 2 kez 300 mg kapsülünü kullanmış	Epigastrik ağrı, yorgunluk, epigastrik hassasiyet, hepatomegali	AST 659 ↑ ALT 820 ↑ ALP 278 ↑ TB 0,9 ↑	Negatif	Negatif	Yapılmamış	53
	50 K, haftada 3 kez 5 cc kök ekstresi ve her tablete 125 mg kuru kök ekstresi içeren üründen 10 tablet kullanmış	Asemptomatik	AST 344 IU/L ↑ ALT 564 IU/L ↑ GGT 72 IU/L ↑	Negatif	Negatif	Toksik hepatit ile uyumlu portal kanalda hafif fibrozis ve inflamasyon, hepatik asinüs zon3'te hepatositlerin ilik nekrozu	54
	57 E, soğuk algınlığı, grip için 3 gün boyunca 2 g tablet kedi otu içeren bitkisel üründen 3 tablet kullanmış	İştahsızlık, halsizlik, koyu renkli idrar, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık, epigastrik hassasiyet	AST 1062 IU/L ↑ ALT 1191 IU/L ↑ ALP 221 IU/L ↑ GGT 623 IU/L ↑ TB 87 μmol/L ↑ INR ↑	Negatif	Negatif	Akut hepatit ile uyumlu geniş parankimal inflamatuvar hücre infiltratları, hepatoselüler apoptoz, köpürleşme nekrozu	55
	47 K, hipotirodizm öyküsü, 3 ay uykusuzluk için çayını kullanmış	Kusma, sarılık, epigastrik hassasiyet	Albumin ↓ ALT 2741 IU/L ↑ AST 1847 IU/L ↑ ALP 199 IU/L ↑ TB 9,2 mg/dL ↑	Negatif	ASMA+ IgG ↑	Şiddetli akut hepatit ile uyumlu plazma hücreleri ile birlikte nekroinflamatuvar aktivite, köpürleşme nekrozu	56

AST: Aspartat transaminaz; ALT: Alanin transaminaz; GGT: Gama glutamil transpeptidaz; ALP: Alkalen fosfataz; LDH: Laktat dehidrogenaz; TB: Total bilirubin; KB: Konjuge bilirubin; PT: Protrombin zamanı; INR: Uluslar arası dizeleme oranı; KŞ: Kan şekeri; K-: Pozitif yükü potasyum; PTT: Pariyel trombolastin zamanı; IgG: İmmünglobulin G; HAV: Hepati A virüsü; ASMA: Antidüz kas antikor; HSY: Herpes simpleks virüsü; IgM: İmmünglobulin M; ANA: Antinükleer antikor; AMA: Antimitokondiyal antikor; EGCG: Epigallocateşingalat; HSOS: Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu; CMV: Sitomegalovirüs; Na+: Sodyum; Hb: Hemoglobin; TG: Triglobülin; BPH: İyi huylu prostat hiperplazisi; CRP: C-reaktif protein; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon.

çüde değişikliğin, karaciğer toksisitesinin nedeni olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.⁵⁹ ATR'nin ATP ve adenozin difosfatın (ADP) antiportundan sorumlu olan ve membran permeabilitesinde rol oynayan adenin nükleotit translokator ile etkileşime girerek ADP transportunu inhibe ettiği, böylece oksidatif fosforilasyon ve Krebs döngüsü reaksiyonlarını güçlü bir şekilde bloke ettiği gösterilmiştir. Ayrıca membran permeabilitesinin açılmasına yol açarak, *Fas*'ın indüklediği apoptozda önemli bir adım olan sitokrom c'nin mitokondriyal sitozole translokasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Mitokondriyal fosforilasyonun inhibisyonunun, hayvanlarda ve insanlarda hepatik nekroza ve böbrek yetersizliğine yol açtığı bulunmuştur.^{12,58} Karbonhidrat metabolizmasını, glukoz tüketiminin artırılması, hepatik glikolizin uyarılması, hepatik kas, glukojen depolarının tüketimi, glukoneogenezin inhibisyonu, kanda ve dokularda laktik asit birikimine yol açarak etkilemektedir. *A. gummifera* intoksikasyonunun spesifik farmakolojik tedavisi bulunmamakta ve hastalara semptomatik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır.^{12,13}

CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE

Beş bin yıllık geçmişe sahip, ülkemizde ve dünyanın pek çok yerinde demlenerek yaygın olarak tüketilen bitkinin ana vatanı Çin olup, Japonya, Hindistan, Avrupa ve Rusya gibi farklı ülkelerde yetiştirilmektedir. Yaprakları polifenoller (kateşin ve flavonoid), alkaloid (teofilin, kafein, teobromin), uçucu yağ, polisakarid, amino asit, lipid, vitamin ve inorganik elementler içerir. Polifenoller, çayın biyolojik etkilerinden sorumlu başlıca bileşen grubudur. Polifenol içeriği daha yüksek olmakla birlikte yeşil çay kateşin, gallokateşin, epikateşin, epikateşingallat ve epigallokateşingallat (EGCG) olmak üzere başlıca 6 tane kateşin türevi bileşik taşımaktadır. Bunlar arasında EGCG, en etkili olanıdır. Yapılan çalışmalarda yeşil çayın antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, kardiyovasküler hastalık riskini azaltıcı, diyabeti önleyici aktiviteleri olduğu gösterilmiştir.^{60,61} Yeşil çay ekstresi (YÇE) ve YÇE içeren Exolise®, Hydroxycut® ve SlimQuick® gibi diyet takviyeleri zayıflamak amacıyla satılmaktadır. Yeşil çay kullanımıyla ilişkilendirilen çok sayıda hepatotoksisite vakası mevcuttur.¹⁴⁻¹⁸ Bunlardan Exolise®'nin kullanımı

sonucu meydana gelen 13 karaciğer hasarı içeren vakanın bildirilmesini takiben, Nisan 2003 tarihinde ürünün pazar izni askıya alınmıştır.¹⁴ Mazzanti ve ark., 1999-2008 yılları arasında yeşil çay tüketimine atfedilen ve biri ölümle sonuçlanan 34 hepatit vakasını değerlendirmişler ve sonuçta karaciğerde inflamasyon reaksiyonları, kolestaz, steatoz ve nekrozun gözlemlendiği bir dizi histolojik değişikliklerin olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁶ Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda yeşil çay ve taşıdığı bileşiklerin karaciğer fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir. İn vivo bir çalışmada EGCG'nin tek bir dozunun (1.500 mg/kg, i.g) ALT seviyesini 138 kat artırdığı ve sağkalımı %85 oranında azalttığı; günde 2 kez 750 mg, intragastrik uygulandığında ise ALT seviyesini 184 kat artırdığı ifade edilmiştir. Ayrıca EGCG ile muamele edilen farelerde hepatik nekroz gözlemlenmiş ve EGCG hepatotoksisitesinin lipid peroksidasyonu, plazma δ-izoprostan ve γ-histon 2AX protein ekspresyonunun artışı içeren oksidatif stresle ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶¹ Başka bir in vivo çalışmada ise farelere 3 gün boyunca 50 mg/kg dozda EGCG uygulanmış ve sonuçta farelerin %16'sında klinik vakalara benzer şekilde hepatotoksisite (%10-86,8 karaciğer nekrozu) meydana geldiği bildirilmiştir.⁶² Randomize, plasebo kontrollü, çift-kör Faz II çalışmasında normal bazal karaciğer enzim seviyesine sahip 1.021 kadında (YÇE n=573, plasebo n=508) YÇE tüketiminin karaciğer hasarı üzerindeki etkisi çalışılmıştır. Bir kapsül 210,7 mg EGCG ve toplam 328,8 mg kateşin içeren YÇE, 12 ay boyunca her gün kahvaltıda 2 kapsül ve akşam yemeğinde 2 kapsül uygulandığında ALT düzeylerinin 5,4 U/L; AST düzeylerinin ise 3,8 U/L (p<0,001) arttığı kaydedilmiştir.⁶² Yeşil çayın hepatotoksisite mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak sorumlu bileşenin EGCG olmak üzere kateşin türevi bileşikler olduğu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükleyip, mitokondriyal membran potansiyelini etkileyerek toksik etki gösterdikleri düşünülmektedir.⁶³ Yeşil çayın, bu enzim sistemleriyle metabolize edilen ilaçlarla etkileşebileceği ve bunun sonucunda hepatotoksisite oluşabileceği göz ardı edilmemelidir. Yeşil çayın yol açtığı hepatotoksisite vakalarının tedavisinde öncelikle bitkisel ürün kullanımı kesilmiş ve gerektiğinde destekleyici tedavi uygulanması yakla-

şımında bulunulmuştur. Bazı vakalarda ise hastalara ursodeoksikolik asit ve glutatyon verildiğinde, karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir.¹⁶

CHELIDONIUM MAJUS L.

Terapötik potansiyeli nedeniyle dikkat çeken Avrupa, Asya, Kuzeybatı Afrika ve Kuzey Amerika'da doğal olarak yetişen; ülkemizde "kırlangıç otu" olarak bilinen bitki, Papaveraceae familyasına aittir.⁶⁰ Biyolojik aktivitesinden sorumlu temel bileşenleri kök ve toprak üstü kısımlarında bulunan sanguinarin, kelidonin, keleritrin, berberin, protopin ve koptisini içeren izokinolin alkaloidleridir. Ekstreleri ve izole edilmiş bileşenlerinin geleneksel kullanımıyla uyumlu antiinflamatuvar, antimikrobiyal, immünomodülatör, antitümoral, koleretik ve analjezik aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bitkiden, klinik çalışmalarda kolorektal, meme, pankreas, mesane gibi çeşitli kanser türleri ve Kapasi sarkomu üzerinde düşük advers reaksiyonlarla terapötik etki gösteren Ukrain adında yarı sentetik bir alkaloid elde edilmiştir. Bitkinin indüklediği çok sayıda hepatotoksisite vakası bulunmaktadır. Kırtan fazla vaka sayısı bildirildiği için Almanya ve diğer Avrupa ülkelerinde kullanımı yasaklanmıştır.⁶⁰ Fakat hepatotoksik etkisini destekleyen yeterli prelinik çalışma mevcut değildir. Mazzanti ve ark., toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin 1,5 ve 3 g/kg/gün dozlarında (insanlarda genelde kullanılan dozdan sırasıyla 50 ve 100 kat daha yüksek) 2-4 hafta kullanımının, hepatik fonksiyonları değiştirmediğini bildirmiştir.⁶⁴ Vakaların kliniğinde karaciğer hasarı tipik olarak, 1-6 ay sonra sarılık ve aminotransferaz düzeylerinde orta veya belirgin derecelerde yükselmelerle ortaya çıkmış ve hasar tipi genellikle hepatoselüler olarak belirlenmiştir. Bitkinin hepatotoksisiteden sorumlu bileşeni ve toksik etki mekanizması belli olmamakla birlikte, idiyosenkratik reaksiyonun en olası mekanizma olduğu kabul edilmekte ve toksisitesinin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalar, bitkisel ürün kullanımını bıraktıktan sonra klinikte iyileşmeler gözlemlenmiştir.³⁵

CIMICIFUGA RACEMOSA (L.) NUTT.

Ranunculaceae familyasına ait ve Kuzey Amerika'ya özgü çok yıllık bir bitkidir. Kök ve rizomlar aktein,

23-epi-27-deoksiaktein ve simisifugozit gibi sikloartenol tip triterpen ve ferulik asit, izoferulik asit, psidik asit ve fukiik asit esterleri gibi sinnamik asit türevi bileşikler içermektedir. Alkolik ekstralarının klimakterik şikâyetlerin giderilmesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Piyasada kök ve rizomların %40'lık izopropanol ekstresini içeren Remifemin® (Assos İlaç, Kimya, Gıda Üretim ve Tic A.Ş., Almanya) isminde bir preparatı mevcuttur. Ülkemizde ise menopozal şikâyetlerin hafifletilmesi endikasyonu ile Sağlık Bakanlığı tarafından Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün olarak ruhsatlandırılmış Klimadynon® (Bionorica İlaç Ticaret Limited Şti, Almanya) isminde preparatı bulunmaktadır.^{28,57} *C. racemosa*'nın aminotransferaz düzeylerinde belirgin artışlarla birlikte akut hepatit, otoimmün hepatit ve fulminan yetersizlik yaptığı bildirilmiştir.²⁵⁻²⁸ Bitkinin karaciğer hasarından sorumlu bileşeni ve toksik etki mekanizması bilinmemektedir. Enbom ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, bitkinin hepatotoksik etki mekanizmasını araştırmış ve sonuçta otoantijen olarak görev yapan ve otoimmün yanıt oluşmasını indükleyen protein eklentilerinin birikmesinden kaynaklanan karaciğer hücrelerinin, oksidatif hasarı nedeniyle toksisite oluştuğunu bildirmişlerdir. Çalışma ve vakaların klinik özellikleri hasarın immünojenik bir zeminde idiyosenkratik bir reaksiyon olabileceğini göstermektedir.⁶⁵ Bildirilen otoimmün hepatit vakasında hasta, prednizon ve azatioprin tedavisine olumlu yanıt vermiş, fulminan yetersizlikte ise hastaya karaciğer transplantasyonu yapılması gerekmiştir.²⁵⁻²⁸

PENNYROYAL YAĞI (MENTHA PULEGIUM L. VE HEDEOMA PULEGIOIDES (L.) PERS.)

M. pulegium ve *Hedeoma pulegoides* yapraklarından elde edilen nane uçucu yağdır. *M. pulegium* Avrupa ve Akdeniz bölgesinde; *H. pulegoides* ise Kuzey Amerika'da doğal olarak yetişen Lamiaceae familyasına ait bitkilerdir. Bu bitkilerin yapraklarından hazırlanan çay ve yağ uzun yıllardır aromatik stimulan, karminatif, baş ağrısının giderilmesi ve abortif amaçla kullanılmaktadır. Yağın ana bileşimini terpen yapıda (R)-(+)-pulegon (PUL) oluşturmaktadır. Minör miktarda terpen yapıda mentofuran, 3-metilsikloheksanon, pulegol, menton, izopulegon, PUL

epoksit, piperiton ve piperitenon içerir.⁶⁶ Pennyroyal yağıyla ilişkilendirilen, özellikle aborsiyon amaçlı kullanan kadınlarda görülen ve belirgin karaciğer hasarıyla birlikte çoklu organ yetersizliğine bağlı ölümlerle sonuçlanan vaka raporları bulunmaktadır.^{31,32} Yağın hepatotoksitesinden sorumlu bileşiğin PUL olduğu gösterilmiştir. PUL, CYP enzimleriyle mentofurana ve diğer hepatotoksinlere metabolize olur. 500 mg/kg dozda yağ uygulanan farelerde karaciğer hasarı oluşmuş, hepatositlerde konfluent sentrilobüller eozinofilik nekroz meydana geldiği bildirilmiştir. Ayrıca PUL'nin hepatik glutatyon düzeylerini tükettiği ve glutamik-pirüvik transaminaz seviyesini artırdığı raporlanmıştır.⁷¹ Farelerde CYP indükleyici fenobarbital ile ön muamele işleminin PUL'nin toksik metabolitlerine metabolizmasını artırdığı ve sonuçta toksisitenin arttığı; CYP inhibitörleri kobalt klorür ve piperonil bütoksit ile ön muamele işleminin ise PUL toksisitesini inhibe ettiği saptanmıştır.⁶⁶ Glutatyonun, PUL'nin toksik metabolitlerini detoksifiye ettiği gösterilmiş ve N-asetilsisteinin, asetaminofen doz aşımı için önerilene benzer bir şekilde intoksikasyonun ilk birkaç saati içerisinde uygulanmasının faydalı olabileceği ifade edilmiştir.³¹

PIPER METHYSTICUM G. FORST.

Güney Pasifik adalarına özgü olan Piperaceae familyasına ait bitkinin kurutulmuş kökleri, anksiyolitik ve yatıştırıcı özellikleri nedeniyle oldukça popülerdir. Köklerden hazırlanan içecek, geleneksel olarak ritüel kava törenlerinde tüketilmekte ve psikoaktif özellikleri nedeniyle suistimal edilmektedir. Bitkinin farmakolojik etkiden sorumlu bileşenleri başlıca metistisin, kavain, dihidrokavaini içeren kava laktonlardır (kavapiron).^{33,34,68} Sedatif, antikonvülsif, antispazmodik, analjezik ve kas gevşetici etkileri olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Kava tüketimiyle ilişkili fulminan karaciğer yetersizliğini de içeren, ölümle sonuçlanan çok sayıda olgu bildirilmiştir.³⁵ Aborjin topluluğundaki düzenli kava tüketicileri üzerinde yapılan bir çalışmada, popülasyonun çoğunda yüksek gama glutamil transpeptidaz ve ALP seviyeleri saptanmış ve aminotransferazlar ise kava hepatitli hastaların aksine normal bulunmuştur.³⁴ Kava tüketimine bağlı karaciğer hasarında hastalar tipik olarak yorgunluk, mide bulantısı, serum aminotransferaz düzeylerinde yükselmeler ve sarılık şikâyetleriyle

başvurmaktadırlar. Enzim yükselmelerinin paterni, serum aminotransferazda belirgin yükselmeler ve alkalik fosfataz seviyelerinde minimal artışlarla karaciğer hasarının tipi hepatoselülerdir. Karaciğer biyopsi bulgularında fokal hepatoselüler nekroz, lobüler inflamasyon ve intrahepatik kolestaz; daha ciddi vakalarda masif veya submasif nekroz mevcuttur.³⁵ Hepatotoksiste mekanizması belirsizdir. Kava laktonların siklooksijenaz ve CYP450 enzim sisteminin inhibisyonu aracılığıyla ya da idiyosenkratik ve immünolojik reaksiyonlara yol açarak, toksik etki gösterdiği düşünülmektedir.³³ Kava toksisitesinin tedavisinde bitkisel ürünün kesilmesi, destekleyici tedavi ve bazı olgularda karaciğer transplantasyonu gerekli görülmüştür.³⁵

POLYGONUM MULTIFLORUM THUNB.

Geleneksel Çin tıbbında popüler, tonik ve “antiaging” amaçla kullanılan, Polygonaceae familyasına ait bir bitkidir. Shou-wu-Pian (Mr. Black Hair-Foti Hair), kellik, saç beyazlaması gibi yaşlanmayla ilişkili semptomların giderilmesinde kullanılan *P. multiflorum* preparatlarından biridir. Bitkinin 2, 3, 5, 4'-tetrahidroksistilben-2-O- β -D glukozit (TSG), emodin-8-O- β -D glukozit ve fiskiyon-8-O- β -D glukozit; preparatlarının ise TSG, emodin ve fiskiyon içerdiği bildirilmiştir.³⁶ Yapılan çalışmalarda bitki ve preparatlarının antitümoral, antioksidan, antibakteriyel, antihiperlipidemik, antiaterosklerotik ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Literatürde bitki kullanımına atfedilen vakalar mevcuttur.³⁶⁻³⁸ Yapılan bir çalışmada, bitki alımını takiben toksik hepatit tanısı alan 25 hastanın klinik ve histolojik verileri analiz edilmiştir. Sonuçta, en sık başvuru kliniğinin sarılık (%76) olduğu; 18 hastada hepatoselüler tip karaciğer hasarı (%72) kanıtı bulunduğu ve biyopsi yapılan tüm olgularda (n=10) histolojik bulguların akut hepatitle uyumlu olduğu bildirilmiştir. Yirmi üç hastanın konservatif tedaviyle iyileştiği, 1 hastada karaciğer transplantasyonu gerektiği ve 1 hastanın ise karaciğer yetersizliği nedeniyle öldüğü raporlanmıştır.⁶⁹ Bitkinin hepatotoksitesitei prelinik çalışmalarla desteklenmiştir. Sıçanlara 20 g/kg dozda 3 hafta boyunca uygulanan kök ekstresinin hepatik hücrelerde nekroz ve steatoz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve orta derecede fibroz oluşturduğu ve AST düzeylerini %17 oranında artır-

dığı bildirilmiştir.⁷⁰ Bitki indüklü karaciğer hasarının TSG ve/veya emodin ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir.³⁶ Wu ve ark., ham ve işlenmiş *P. multiflorum* kök ekstresinin toksisitesini incelemiş, ham bitkinin aseton ekstresinin işlenmiş bitkinin aseton ekstresinden daha toksik olduğunu ifade etmişlerdir. TSG içeriğinin bitkinin işlenmesiyle %55,8 oranında azaldığı, emodin içeriğinin ise %34 oranında arttığı ortaya konulmuştur. Bu bulgulardan hareketle toksisitenin, bitkinin işlenmesiyle azalabileceği ve toksisitenin antrakinin içeriğine bağlı olmadığı, stilben glikozitlerle ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte antrakinin içeren başka bitkilerde de karaciğer toksisitesi bildirilmiştir.^{19,39} Yapılan çalışmalarda antrakininlerin, kolonda hepatotoksik olabilen oldukça reaktif antronlara dönüştüğü gösterilmiştir.³⁶ Bitkinin hepatotoksik etki mekanizması belirsizliğini korumakla birlikte bir vaka raporunda, hastanın bitkiyi kullanım dozu ve süresinin farmakope standartlarına uygun olması nedeniyle etki mekanizmasının idiyosenkratik olabileceği ifade edilmiştir.³⁷

PIROLİZİDİN ALKALOİTLERİNİ İÇEREN BİTKİLER

Compositae, Boraginaceae ve Leguminose familyalarına ait 6.000'den fazla bitki türünün PA taşıdığı düşünülmektedir. Bunlar arasında *Senecio*, *Crotalaria*, *Cynoglossum*, *Heliotropium*, *Echium* ve *Symphytum* türleri hayvanlar ve insanlar için toksiktir.⁷¹ *Senecio longilobus*'un diyetle uzun süreli uygulanmasının sıçanlarda bazı hücre ve nükleusların hipertrofisi, safra kanalı proliferasyonu ve parankimal hücrelerin neoplazisiyle birlikte karaciğer hücrelerinin nekrozuna ve rejenerasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bitkiyle beslenen bu sıçanların bir kısmında, karaciğer tümörü geliştiği ve birden fazla nodüllü hepatik anjiyosarkomlar meydana geldiği bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada *Symphytum officinale* kök ve yapraklarıyla uzun süreli (480-600 gün) beslenen sıçanlarda hepatoselüler adenomların ve hemanjiyom endotelial sarkomların oluşumunun indüklendiği raporlanmıştır.⁷² PA'nın CYP450 enzim sistemi tarafından karaciğer ve diğer organların endoteline zarar veren alkilleyici toksik pirol metaboliti dehidroretrotronesine ya da toksik nesinlere dönüşümü mümkün olan alkaloit-N-oksitlere metabolize olarak, toksik etki gösterdiği bulunmuş-

tur.⁷³ PA, insanlarda HSOS (eski adıyla hepatik veno-oklüzif hastalık) ile ilişkilendirilmiştir.^{29,42,43,46} HSOS hepatomegali, asit, kilo artışı ve sarılıkla karakterize klinik bir durum olup, ilk olarak 1954 yılında PA içeren bitki çaylarını tüketen Jamaikalı hastalarda tanımlanmış, mikroskopta santral ven lezyonunun çok belirgin olmasından dolayı veno-oklüzif hastalık olarak adlandırılmıştır.⁷¹

TEUCRIUM L. SP.

Teucrium cinsi dünyada yaklaşık 300 türle temsil edilen, Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Amerika ve Akdeniz Bölgesi'nde dağılım gösteren Lamiaceae familyasına ait bitkilerden oluşmaktadır. Başlıca taşıdıkları bileşik grupları saponin, glikozit, flavonoid ve neoklerodan tip diterpenlerdir. Yapılan çalışmalarda antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, antifungal, antitümör, hipoglisemik ve hipolipidemik aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir.⁷⁴ Cinsin en yaygın kullanılan ve araştırılan türlerinden biri olan *T. chamaedrys* zayıflamak amacıyla pazarlanmaktadır. Bununla birlikte hepatotoksikite yaptığına dair çok sayıda vaka raporu mevcut olup, Fransa, Belçika ve İtalya'nın içinde bulunduğu bazı Avrupa ülkelerinde *T. chamaedrys* içeren ürünlerin satılması yasaklanmıştır. Bitkinin hepatotoksisitesi, başlıca teucrin A ve teukamedrin A olmak üzere furan yapısı bulunduran neoklerodan tip diterpenlerle ilişkilendirilmiştir. Diterpenoitlerin furan halkasının CYP3A4 tarafından reaktif epoksitlere oksitlendiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, diterpenoitlerin metabolik aktivasyonunun izole sıçan hepatositlerinde hücrenin glutatyon düzeyini azalttığı, hücre iskeletine bağlı protein tiyollerini tükettiği ve plazma membran bleblerine neden olduğu; sitozolik Ca⁺² konsantrasyonu artırarak ve Ca⁺² bağımlı doku transglutaminaz aktivasyonuna yol açarak, internükleozomal DNA fragmentasyonuna ve apoptozla ilişkili ultrayapısal değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Bir çalışmada ise uzun süre çayını tüketen hastaların serumlarında antimikrozomal epoksit hidrolaz (EH) antikorları bulunmuş ve bitkinin indüklediği otoantikorlar tarafından EH'nin presipitasyonu ise EH'nin otoantijenik hedef olduğunu göstermiştir.⁴⁸ Elde edilen bilgiler doğrultusunda hepatotoksisitenin, doğrudan toksisite veya sekonder immün reaksiyonlarla ilişkili olabile-

ceği sonucuna ulaşılmıştır. Hepatotoksisite ile ilişkili diğer türler *T. polium*, *T. capitatum* ve *T. viscidum*'dur. Türkiye'de anne sütünü artırmak ve dispeptik şikâyetlerin giderilmesi amacıyla *T. polium* kullanan 3 kadında toksisite bildirilmiştir.⁵¹ *T. polium* sulu ekstresinin 50 mg/kg dozda sıçanlarda transaminaz düzeylerini anlamlı derecede artırdığı (p<0,05) tespit edilmiştir.⁷⁵ Bu bitkilerin hepatotoksisite mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da *T. polium* aeropolin, kapitatin, teulolin A ve B; *T. viscidum* teucvin gibi neoklerodan diterpenoitler taşımaktadır ve benzer fitokimyasal içeriğe sahip olmaları nedeniyle *T. chamaedrys* ile benzer toksik etki mekanizmasına sahip olabilecekleri düşünülmektedir.^{49,50} *Teucrium* sp. ile ilişkilendirilen vaka raporlarında hastalar sarılık, bulantı ve hâlsizlik şikâyetleriyle başvurmuştur. Karaciğer hasarının tipi hepatoselüler olarak tanımlanmış ve histopatoloji sonuçları genellikle portal alanda inflamatuvar infiltratlar ve nekroz göstermiştir. Tedavi genellikle bitkisel ürünün kesilmesi ve destekleyici bakımın sağlanmasıyla gerçekleşmiş, hastalara 1.500 mg/kg gün dozda ursodeoksikolik asit uygulandığında karaciğer testlerinde iyileşme kaydedilmiştir.⁵¹

VALERIANA OFFICINALIS L.

Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da dağılım gösteren Valerianaceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. Uykusuzluğun giderilmesi ve anksiyete tedavisinde kullanılmaktadır. Kök ve rizomları seskiterpen bileşenler (valerenik asit ve türevleri, valeronon, valeronal ve kessil esterleri) ve valepotriatlar (valtrat, didrovaltrat, asevaltrat, izovaleroksihidrovaltrat) olmak üzere 2 ana bileşen grubuna sahiptir. Bitkinin sedatif, anksiyolitik, antidepresan, antispazmodik ve anti-HIV etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ Potansiyel hepatotoksik etkisi ilk kez, 1989 yılında 4 hastadan oluşan bir vaka serisinde gösterilmiştir.⁵³ Literatürde kedi otu kullanımına atfedilen transaminaz düzeylerinde belirgin artışlarla birlikte akut hepatit, kortikosteroide yanıt veren refrakter hepatit ve otoimmün hepatit vakaları mevcuttur.⁵³⁻⁵⁶ Klinikte hasar tipi genellikle miks ya da hepatoselülerdir. Hasar, hafif ya da orta şiddette olup, bitki tüketimi kesildikten 2-4 ay içerisinde iyileşme gözlemlenmektedir. Bitkinin içerdiği bileşenlerin spesifik olarak hepatotoksik olduğu gösterilmemekle beraber, bitkinin toksik etki mekanizması da bilinmemektedir.³⁵

Yapılan bazı çalışmalarda kedi otundan hazırlanan farklı ekstrelerin CYP3A4 aracılı metabolizmayı ve P-glikoprotein transportunu inhibe ettiği; 20 mg/mL kedi otu ile inkübe edilen insan hepatoma hücrelerinde bitkinin hücre ölümünde artışa yol açtığı ve hepatositler üzerinde genotoksik etkiye yol açtığı ortaya konulmuştur. Bununla birlikte toksik etki mekanizmasının, idiyosenkratik bir reaksiyon olabileceğine inanılmaktadır.^{53,54} Kedi otuyla ilişkili toksisite vakalarında bitkisel ürünün geri çekilmesinden sonra karaciğer testlerinde iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Bunlara ek olarak *Centella asiatica* (L.) Urb., *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl, *Morinda citrifolia* L., *Rhamnus purshiana* DC, *Viscum album* L., *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Cassia angustifolia* Vahl., *C. acutifolia* Delile (*Senna alexandrina* Mill.), margosa yağı (*Azadirachta indica* A. Juss.), *Ephedra sinica* Stapf, *Larrea tridentata* (Sessé & Moc. ex DC.) Coville, *Lycopodium serratum* Thunb ile usnik asit içeren çeşitli bitkisel ürünlerin meydana getirdiği toksisite vakaları mevcuttur. *Hypericum perforatum* L., *Allium sativum* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Capsicum annuum* L. ve flavonoitler, triterpenoitler ve antrakinonlar içeren pek çok bitki çeşitli sitokrom P450 enzimlerinin substratları, inhibitörleri ve/veya indükleycileri olarak tanımlanmıştır. *Salvia miltiorrhiza* Bunge, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *A. sativum*, *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip., *Ginkgo biloba* L. gibi bitkilerin aspirin/varfarin gibi kan sulandırıcı ilaçlarla etkileşime girerek kanama riskini artırdığı, PA'lar ve *T. chamaedrys*'in CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlarla etkileşime girerek, hepatotoksite riskini artırabileceği de bildirilmiştir.^{21,44,62}

SONUÇ

Günümüze kadar bitkisel ürünler ve hepatotoksisite ile ilgili vakalar incelendiğinde, birçok bitkinin tıbbi amacının ve monograflarda belirtilen dozlarının dışında da kullanılmakta olduğu görülmüştür. Bitkisel ürünlere bağlı hepatotoksisite, bitkinin içerisindeki sekonder metabolitlerin doğrudan etkisi sonucunda ortaya çıkabileceği gibi alerjik reaksiyonlar, içerdiği kontaminantlara bağlı etkilerle ve bitkinin ilaçlarla, gıdalarla ve diğer bitkilerle etkileşimi sonucu da ortaya çıkabilir. Bitkilerin bileşimindeki sekonder me-

tabolitlerin türü ve miktarı coğrafi koşullara, yetiştirme koşullarına, hasat zamanına ve işleme yöntemine göre değişmektedir. Bu nedenle bitkisel ürünlerin toksisitesinde de ürün kalitesi önem taşımaktadır. Ürün içerisindeki bitki türünün yanlış tayin edilmesi veya yanlış etiketlenmesi de kullanım açısından risk oluşturmaktadır.

Komasyon E, Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa İlaç Kurumu gibi kuruluşlar tarafından oluşturulan monograf ve farmakopelerle tıbbi bitki kullanımına ait standartlar oluşturulmaktadır. Gün geçtikçe yaygınlaşan ve suistimallere yol açan bitki kullanımının, sağlık personeli tarafından yönetilmesinde bu standartlar kaynak olarak kullanılmalı ve tıbbi olmayan kullanımdan kaynaklanan vakaların önüne geçilebilmesi için ürün kalitesine önem verilmesi, bitkisel ürünlerin tıbbi ürün kalitesinde üretilerek, denetim altında satışa sunulması, eczacı ile doktor danışmanlığında kullanılması ve bu konuda farkındalığın artırılması gerekmektedir.

Buna ek olarak, birçok bitkinin hepatotoksisite mekanizmasının belirsiz olduğu ve bu nedenle tedavi yaklaşımının tam olarak belirlenemediği görülmektedir. Bu nedenle bitkilerin ve bileşimlerindeki meta-

bolitlerin hepatotoksisitesi ile ilgili çalışmaların artırılması vaka yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İçim Gökkaya, Gülin Renda; **Tasarım:** İçim Gökkaya, Gülin Renda; **Denetleme/Danışmanlık:** Gülin Renda; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İçim Gökkaya; **Analiz ve/veya Yorum:** İçim Gökkaya, Gülin Renda; **Kaynak Taraması:** İçim Gökkaya; **Makalenin Yazımı:** İçim Gökkaya, Gülin Renda; **Eleştirel İnceleme:** Gülin Renda; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** İçim Gökkaya, Gülin Renda.

KAYNAKLAR

1. Dişli M, Yeşilada E. Türkiye'de Bitkisel Tıbbi Ürünler (Türkiye'de Bitkisel Ürünlerin Standardizasyonu, Üretimi ve Tağşiş). [Herbal medicinal products in Turkey (Standardization, production and adulteration of herbal products in Turkey)]. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(Özel Sayı):13-21. [Crossref]
2. Ulus B, Özhan G. Bitkisel ürünler tarafından indüklenen karaciğer hasarı. Türk Toksikoloji Derneği Yayın Organı. 2016;43:7-8. [Link]
3. Dağ MS, Aydınlı M, Öztürk ZA, Türkbeyler IH, Koruk I, Savaş MC, et al. Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. Turk J Gastroenterol. 2014;25(1):41-5. [Crossref] [PubMed]
4. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. Gastroenterology. 2019;156(8):2230-41.e11. [PubMed]
5. Stourmaras E, Tziomalos K. Herbal medicine-related hepatotoxicity. World J Hepatol. 2015; 7(19):2189-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Im SG, Yoo SH, Jeon DO, Cho HJ, Choi JY, Paik S, et al. Chelidonium majus -induced acute hepatitis. Ewha Med J. 2014;37(1):60-3. [Crossref]
7. Lee J, Lee MS, Nam KW. Acute toxic hepatitis caused by an aloe vera preparation in a young patient: a case report with a literature review. Korean J Gastroenterol. 2014;64(1): 54-8. [Crossref] [PubMed]
8. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral aloe vera-induced hepatitis. Ann Pharmacother. 2007;41(10):1740-3. [Crossref] [PubMed]
9. Kanat O, Ozet A, Ataergin S. Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. Eur J Intern Med. 2006;17(8):589. [Crossref] [PubMed]
10. Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, et al. Aloe-induced toxic hepatitis. J Korean Med Sci. 2010;25(3):492-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Tekin F, Şahin OZ, Karasu Z, Nart D, Özütemiz Ö, Ersöz G, et al. Aloe veraya bağlı ciddi toksik hepatit: olgu sunumu. [Severe toxic hepatitis due to Aloe vera: case report]. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2006;5(2): 134-36. [Link]
12. Bouziri A, Hamdi A, Menif K, Ben Jaballah N. Hepatorenal injury induced by cutaneous application of Atractylis gummifera L. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(7):752-4. [Crossref] [PubMed]
13. Georgiou M, Biol D, Sianidou L, Hatzis T, Papadatos J, Koutselinis A. Hepatotoxicity due to atractylis gummifera-L. Clinical Toxicology. 1988;26(7):487-93. [Crossref]
14. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rousselot P, Salamé E, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(10):1135-7. [Crossref] [PubMed]

15. Arzenton E, Magro L, Paon V, Capra F, Apostoli P, Guzzo F, et al. Acute hepatitis caused by green tea infusion: a case report. *Adv Pharmacoeconomol Drug Saf.* 2014;3(4):1-5. [[Link](#)]
16. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(4):331-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Dara L, Hewett J, Lim JK. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol.* 2008;14(45):6999-7004. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Whitsett M, Marzio DH, Rossi S. SlimQuick™-associated hepatotoxicity resulting in fulminant liver failure and orthotopic liver transplantation. *ACG Case Rep J.* 2014;1(4):220-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Vanderperren B, Rizzo M, Angenot L, Haufroid V, Jadoul M, Hantson P. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1353-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Beuers U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet.* 1991;337(8737):372-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Jorge OA, Jorge AD. [Hepatotoxicity associated with the ingestion of Centella asiatica]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(2):115-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Dantuluri S, North-Lewis P, Karthik SV. Gotu Kola induced hepatotoxicity in a child - need for caution with alternative remedies. *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):500. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Stickel F, Pöschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(5):565-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Franco DL, Kale S, Lam-Himlin DM, Harrison ME. Black cohosh hepatotoxicity with autoimmune hepatitis presentation. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11(1):23-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Muqeet Adnan M, Khan M, Hashmi S, Hamza M, AbdulMujeeb S, Amer S. Black cohosh and liver toxicity: is there a relationship? *Case Rep Gastrointest Med.* 2014;2014:860614. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Levitsky J, Ali TA, Wisecarver J, Sorrell MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci.* 2005;50(3):538-9. Erratum in: *Dig Dis Sci.* 2008;53(3):869. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Lim TY, Considine A, Quaglia A, Shawcross DL. Subacute liver failure secondary to black cohosh leading to liver transplantation. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013009325. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Chow EC, Teo M, Ring JA, Chen JW. Liver failure associated with the use of black cohosh for menopausal symptoms. *Med J Aust.* 2008;188(7):420-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Lyford CL, Vergara GG, Moeller DD. Hepatic veno-occlusive disease originating in Ecuador. *Gastroenterology.* 1976;70(1):105-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Lin K, Lin AN, Linn S, Hlaing PP, Vasudevan V, Reddy M. Ginseng-related drug-induced liver injury. *Case Rep Gastroenterol.* 2018;12(2):439-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh-Bakht SC, Oishi S, Nelson SD, et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1996;124(8):726-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Sullivan JB Jr, Rumack BH, Thomas H Jr, Peterson RG, Bryson P. Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity. *JAMA.* 1979;242(26):2873-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Humberston CL, Akhtar J, Krenzelok EP. Acute hepatitis induced by kava kava. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(2):109-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Christl SU, Seifert A, Seeler D. Toxic hepatitis after consumption of traditional kava preparation. *J Travel Med.* 2009;16(1):55-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. [[PubMed](#)]
36. Panis B, Wong DR, Hooymans PM, De Smet PA, Rosias PP. Recurrent toxic hepatitis in a Caucasian girl related to the use of Shou-Wu-Pian, a Chinese herbal preparation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(2):256-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Li CY, He Q, Gao D, Li RY, Zhu Y, Li HF, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury linked to Polygonum multiflorum: a case study by pharmacognosy. *Chin J Integr Med.* 2017;23(8):625-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from Polygonum multiflorum. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(1):115-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3634-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Yang L, Aronsohn A, Hart J, Jensen D. Herbal hepatotoxicity from Chinese skullcap: a case report. *World J Hepatol.* 2012;4(7):231-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Papafragkakis C, Ona MA, Reddy M, Anand S. Acute hepatitis after ingestion of a preparation of Chinese skullcap and black catechu for joint pain. *Case Reports in Hepatology.* 2016;2016:4356749. [[Crossref](#)]
42. Barcelos STA, Dall'Oglio VM, de Araújo A, Cerski CTS, Álvares-da-Silva MR. Sinusoidal obstruction syndrome secondary the intake of Senecio brasiliensis: a case report. *Ann Hepatol.* 2021;20:100138. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Fox DW, Hart MC, Bergeson PS, Jarrett PB, Stillman AE, Huxtable RJ. Pyrrolizidine (Senecio) intoxication mimicking Reye syndrome. *J Pediatr.* 1978;93(6):980-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Lapi F, Gallo E, Giocaliere E, Vietri M, Baronti R, Pieraccini G, et al. Acute liver damage due to *Serenoa repens*: a case report. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):558-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J.* 2006;99(6):611-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Yeong ML, Swinburn B, Kennedy M, Nicholson G. Hepatic veno-occlusive disease associated with comfrey ingestion. *J Gastroenterol Hepatol.* 1990;5(2):211-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Ural O, Satılmış Ö, Ural G, Dikici N. A case: acute hepatitis associated with herbal (Teucrium chamaedrys) ingestion. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2011;68(3):135-8. [[Crossref](#)]
48. Gori L, Galluzzi P, Mascherini V, Gallo E, Lapi F, Menniti-Ippolito F, et al. Two contemporary cases of hepatitis associated with Teucrium chamaedrys L. decoction use. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(6):521-26. [[Crossref](#)]
49. Poon WT, Chau TL, Lai CK, Tse KY, Chan YC, Leung KS, et al. Hepatitis induced by Teucrium viscidum. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(9):819-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Savvidou S, Goulis J, Giavazis I, Patsiaoura K, Hytiroglou P, Arvanitakis C. Herb-induced hepatitis by Teucrium polium L.: report of two cases and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(6):507-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Dağ M, Öztürk Z, Aydınlı M, Koruk İ, Kadayırcı A. Postpartum hepatotoxicity due to herbal medicine Teucrium polium. *Ann Saudi Med.* 2014;34(6):541-43. [[Crossref](#)]
52. Dourakis SP, Papanikolaou IS, Tzemanakis EN, Hadziyannis SJ. Acute hepatitis associated with herb (Teucrium capitatum L.) administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(6):693-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Cohen DL, Del Toro Y. A case of valerian-associated hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(8):961-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

54. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Gioulema O, Katsinelos P, Mpoumpouris A, et al. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med*. 2009;10(8):935. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Kia YH, Alexander S, Dowling D, Standish R. A case of steroid-responsive valerian-associated hepatitis. *Intern Med J*. 2016;46(1):118-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Lourdasamy V, Albers C, Malespin M, Kemmer N, Agrawal S, Syed R. Drug-induced autoimmune hepatitis from valerian root tea. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114 (Supplement):S1268. [[Crossref](#)]
57. European Scientific Cooperative on Phytotherapy: ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medical Products. 2nd ed. Exeter, UK: ESCOP; 2003. p.79-91. [[Link](#)]
58. Daniele C, Dahamna S, Firuzi O, Sekfali N, Saso L, Mazzanti G. *Atractylis gummifera* L. poisoning: an ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol*. 2005;97(2):175-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Obatomi DK, Brant S, Anthonypillai V, Bach PH. Toxicity of atractyloside in precision-cut rat and porcine renal and hepatic tissue slices. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;148(1):35-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. European Medicines Agency [Internet]. © 1995-2021 European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Erişim linki: [[Link](#)]
61. Lambert JD, Kennett MJ, Sang S, Reuhl KR, Ju J, Yang CS. Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(1):409-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Yu Z, Samavat H, Dostal AM, Wang R, Torkelson CJ, Yang CS, et al. Effect of green tea supplements on liver enzyme elevation: results from a randomized intervention study in the United States. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(10):571-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Mazzanti G, Di Sotto A, Franchitto A, Mammola CL, Mariani P, Mastrangelo S, et al. *Chelidonium majus* is not hepatotoxic in Wistar rats, in a 4 weeks feeding experiment. *J Ethnopharmacol*. 2009;126(3):518-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J, French SW. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. *Exp Mol Pathol*. 2014;96(3):279-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Gordon P, Khojasteh SC. A decades-long investigation of acute metabolism-based hepatotoxicity by herbal constituents: a case study of pennyroyal oil. *Drug Metab Rev*. 2015;47(1):12-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Gordon WP, Forte AJ, McMurtry RJ, Gal J, Nelson SD. Hepatotoxicity and pulmonary toxicity of pennyroyal oil and its constituent terpenes in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1982;65(3):413-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Blumenthal M. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicine. Austin, TX: American Botanical Council. 1998. p.498. [[Link](#)]
69. Jung KA, Min HJ, Yoo SS, Kim HJ, Choi SN, Ha CY, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of polygonum multiflorum thunb. *Gut Liver*. 2011;5(4):493-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Ma J, Zheng L, He YS, Li HJ. Hepatotoxic assessment of *Polygoni Multiflori Radix* extract and toxicokinetic study of stilbene glucoside and anthraquinones in rats. *J Ethnopharmacol*. 2015;162:61-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Chen Z, Huo JR. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. *Neth J Med*. 2010;68(6):252-60. [[PubMed](#)]
72. Hirono I, Mori H, Haga M. Carcinogenic activity of *Symphytum officinale*. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61(3):865-9. [[PubMed](#)]
73. Stickel F, Seitz HK. The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr*. 2000;3(4A):501-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Bahramikia S, Yazdanparast R. Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytother Res*. 2012;26(11):1581-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Shahraki MR, Arab MR, Mirimokaddam E, Palan MJ. The effect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats. *Iran Biomed J*. 2007;11(1):65-8. [[PubMed](#)]