

Medisinal Bitkilerin Kullanımında İstenmeyen Etkiler ve Zehirlenmeler

Adverse Effects of Medicinal Herbs and Intoxication

Dr. Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nurşen BAŞARAN
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, ANKARA
nbasaran@hacettepe.edu.tr

ÖZET Medisinal bitkilerin ve bitkisel ürünlerin kullanımına artan ilgi nedeniyle bu ürünlerin klinik ve istenmeyen etkilerinin bilinmesinde yarar vardır. Bitkisel ürünler bazı ülkelerde diyet destek ürünleri olarak değerlendirilmekte ve bu nedenle kısıtlı düzenlemelere ve gözetime tabii olmaktadır. Her ne kadar genellikle doğal ve bu nedenle güvenli olarak değerlendirilseler de bitkisel ürünlerin istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Ayrıca bitkisel ürünlere ilişkin doğrudan toksik etkiler, alerjik reaksiyonlar, kirliliklerden ve ilaç ve diğer bitkilerle etkileşmelerden kaynaklanan etkiler sonucu pek çok intoksikasyon ve letal yan etki vakaları bildirilmektedir. Sentetik ilaçlar ile tedaviye kıyasla bitkisel ürünlerin güvenliği hakkında bilgi azdır. Bitkisel ürünlerin de sentetik ilaçlarda olduğu gibi aynı sıklıkta kalite, etkinlik ve güvenilirlik kriterlerini karşılaması gerekmektedir, ayrıca bu ürünlerin farmakoloji, stabilite ve biyoyararlanımlarını tanımlamak için ek çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Medisinal bitkiler, yan etkiler

ABSTRACT Because the use of medicinal herbs and herbal products have become increasingly popular worldwide it is essential to be aware of their clinical and adverse effects. Herbal products are considered to be dietary supplements in some countries, therefore are subjected to a very limited form of regulation and oversight. Even though they are often promoted as natural and therefore safe, herbal products are by no means free from adverse effects. In fact several cases of intoxication and lethal side effects have recently been reported with herbal products including direct toxic effects, allergic reactions, effects from contaminants and interactions with drugs and other herbs. Little is known about the safety of herbal products compared to synthetic drug treatment. Herbal medicines must meet the same stringent criteria of quality, efficacy and safety as synthetic drugs and additional research is needed to define the pharmacology, stability, and bioavailability of these products.

Key Words: Plants, medicinal; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S213-S216

Medisinal bitkilerin tedavi edici özellikleri çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde, sentetik etkin maddelerin geliştirilmesinde bitkisel ilaçların yararlı etkileri yadsınamaz. Bitkisel ilaç, aktif içerik olarak bitkilerin toprak üstü ve toprak altı kısımlarını ya da başka bitkisel materyeli veya bunların karışımlarını ham madde veya bitkisel ürün olarak taşıyan, günümüz ilaç teknoloji kurallarına uygun olarak hazırlanmış, bitmiş ve etiketlenmiş bitkisel ürünlerdir. Bitkisel ürünün ilaç olarak tedavi amaçlı kullanılabilmesi için fitokimyasal ve biyolojik taramalar, etkin ekstrenin hazırlanması, etkin bileşiklerin elde edilmesi, yapı-etki ilişkisinin belirlenmesi, standartizasyon,

klirik ve toksikolojik çalışmalar dahil uzun aşamalardan geçmiş olması gerekmektedir. Bitkisel ilaçların doğal olmaları nedeniyle daha güvenli ve ekonomik olduğu var sayımları sonucu dünyada ve ülkemizde son yıllarda kullanımları hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün değerlendirmelerine göre dünya nüfusunun %80'i bitkisel ürün kullanmaktadır. Tıbbi amaçlı kullanılan bitkisel ürünlerin yaklaşık %75'i geleneksel tıpta kullanılan bitkilerden elde edilmektedir. Ancak doğal olan zararsızdır ve bitkisel ilaçların yan etkileri sentetik ilaçlara göre daha azdır düşüncesi doğru değildir. Medisinal bitkilerin de sentetik ilaçlarda olduğu gibi istenmeyen etki ve zehirlenme potansiyelleri vardır. Diğer taraftan bitkisel olan etkisizdir yargısı da yanlıştır. Miktar (doz), kullanım yolu ve şekli, bireysel faktörler kimyasal maddelerin ve ilaçların yararlı ve zararlı etkilerini belirleyen en önemli özelliklerdendir.¹

Bitkisel ilaçlara ilişkin istenmeyen etkiler, bu ürünler doktor tarafından reçetelenmediğinden ve çoğu kez eczacılar tarafından verilmediğinden, tüketicinin yetkisiz kişilerin tavsiyeleri ile genellikle iyi imalat ve hijyen koşullarına uymayan yerlerden almaları sonucu fazla bilinmemektedir. Pekçok bitkisel ürünün içerik ve etkileri tam ve kesin bilinmediğinden, bireylerin ne sıklık ve miktarda etkin maddeyi aldığı öngörülemezdir. Çoğu kez de yetersiz miktarda ve yanlış etkin madde ile gereksiz tedavi yapılmaktadır. Bitkisel ilaçları kullanan hastalar hekime aldıkları bitkisel ürün hakkında bilgi vermekten kaçınılmaktadırlar, çoğu hekimde hastayı bitkisel ürün hakkında yönlendirecek yeterli bilgi donanımına sahip olmamaktadır. Pekçok bitkisel ilacın etkinlikleri, akut ve kronik toksisiteleri, standartizasyon, stabilite ve kaliteleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bitkisel ürünlerin terapötik etkilerinden bahseden yayınların çoğunun öngörülmesi olduğu ve klinik çalışmalarla ispatlanmadığı bildirilmektedir. Oysa sentetik ilaçların piyasaya verilmeden önce ve sonra bir dizi klinik öncesi ve klinik çalışmalardan geçmesi, etkinliklerinin ve toksisitelerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Bitkisel ürünlerin çoğunun saf olarak elde edilmediği, içerdikleri etkin maddelerin kimyasal yapılarının bitkinin yetiştirme, üretim, toplama ve depolama koşullarına, çevresel etkenlere ve bitkinin kullanılan kısımlarına göre değiştiği, etkin maddenin bir karışımdan diğerine önemli farklılıklar olabileceği bildirilmektedir.^{2,3}

Medisinal bitkiler yapılarında farklı kimyasal maddeleri barındırırlar. Bazı bitkilerde benzer kimyasal yapıdaki bileşikler ya da aynı sınıftaki etken maddeler

arasında önemli etki farklılıkları bulunabilir. Örneğin *Digitalis purpurea* (yüksük otu) bitkisinde bulunan digitoksin ve uzarigenin adlı bileşiklerin yapıları oldukça benzer olup birbirlerinden sadece 5 no.lu karbon atomu üzerindeki H-atomunun molekül düzlemine göre pozisyonu ile ayrılırken, bu farklılık sonucu digitoksinin kalp üzerine etkili olduğu, uzarigenin ise antidiyareik aktivite gösterdiği bildirilmektedir. Benzer şekilde *Atropa belladonna* (güzel avrat otu) ve *Digitalis türlerinde* bulunan aynı alkaloid ve glikozit gruplarının etkileri farklıdır.

Halk arasında kan şekeri ve kolesterolü düşürmek için sıklıkla kullanılan "kekik suyu", kekik bitkisinin uçucu yağının eldesinde distilasyon artığı olarak kazanılan bir üründür. Türkiye'deki kekik sularının kimyasal içeriklerinin birbirinden farklı olduğu, piyasada kalite ve güvenlik açısından çok farklı ürünler bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca Türkiye'de *Thymus*, *Origanum*, *Thymbra*, *Satureja* gibi bitkilerin tümüne halk arasında kekik denmektedir. Aynı isimle farklı kalite ve içerikte ürün kullanan kişilerde yeterince yarar sağlayamama da önemli bir sorundur. *Papatya* bitkisi üst solunum yolları enfeksiyonlarında bronşlarda etkili olabilen ve bitkisel çay olarak güvenli kullanılan bir bitkidir. Ancak papatya görünüşü olarak pek çok bitki ile karıştırılabilir. Papatya yerine halk arasında bit otu olarak bilinen in-sektisit etkili *Tanacetum cinerariifolium* ya da hepatotoksik ve karsinogenik potansiyelli *senecio* alkaloidleri taşıyan *Senecio* (sarı papatya) türlerinin kullanılmış olması ciddi istenmeyen etkilerin görülmesine ya da *Tanacetum parthenium* (*feverfew*) kullanılması üst solunum yollarına etkisinin bulunmaması nedeniyle zaman kaybına neden olacaktır. *T.parthenium*'ün migren tarzı ağrılarda etkili olabileceği iddia edilmektedir.^{4,5}

Medisinal ürünlerin doğal olmaları nedeniyle her yaş grubu ve her birey için güvenli olduğu düşüncesi doğru değildir. Bitkisel ürünlerin kullanımı sonucu genetik yatkınlığa ve bireyin duyarlılığına bağlı gelişen dozdan bağımsız ve öngörülemez istenmeyen etkiler de ortaya çıkabilir. Toplumdaki bebek, çocuk, yaşlı ve hamile bireyler sentetik ve bitkisel ilaçların etkilerine popülasyonun geneline kıyasla daha duyarlıdır. Bu bireylerin ilaç, bitkisel ürün ve diğer kimyasal maddeleri absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon özellikleri yetişkinlere göre farklılık gösterebilir. Bitkisel ürünlerde sentetik farmasötik şekillerde olduğu gibi ilaç metabolizmasında rol alan enzimleri indükleyebilirler ya da inhibe edebilirler, bunun sonucunda hem bitkisel ürünün hemde birlikte kullanılan ilacın farmakokinetiğinde değişmelere neden olan önemli etkileşimler göz-

lenebilir. *Ginseng*, *Ginkgo*, *Angelica sinensis* (*Dong Qu-ai*), *Salvia miltiorhiza* (*Danshuan*), sarımsak ve pekçok Çin kökenli bitkisel ürünün aspirin ve varfarin gibi anti-tikoagülanlarla birlikte kullanımı sonucu gözlenen kanamalar ve uzamış pıhtılaşma süreci gibi koagülasyon bozuklukları, sarımsak gibi kan basıncını ve kan şekeri düzeyini ekileyebilen ürünlerin antihipertansif ve hipoglisemik ilaçlarla birlikte alımı sonucu tansiyon ve kan şekeri düzeylerinin düşmesi ve hipoglisemik şok, *Valeriana* (*kediotu*), *St. John's Wort* (*sarı kantaron*) gibi antidepresan etkili bitkisel ürünlerin barbituratlar, benzodiazepinler ve serotonin geri alım inhibitörleri ve alkol ile birlikte alımı sonucu gözlenen uyku zamanında uzama, artmış santral sinir sistemi depresan etki bilinen örneklerden sadece birkaçıdır. İlaç- medisinal bitki etkileşmelerinin kullanım kılavuzlarında ve prospektüslerde çoğu kez yer almaması, hekimin hastasının bitkisel ürün kullandığından haberdar olmaması ve konu ile ilgili yeterli bilgi donanımı bulunmaması istenmeyen önemli yan etkilere neden olabilmektedir.^{6,7}

Medisinal bitkilerle gözlenen istenmeyen etkilerin çoğu öngörülen doza bağlı ve ürünün kullanımına son verilmesiyle ortadan kalkan etkilerdir. *Belladonna* alkaloidleri içeren bitkisel ilaçların yüksek dozlarında gözlenen palpasyon, pupil dilatasyonu, ağız kuruluğu gibi antikolinerjik istenmeyen etkiler ilacın kullanımı kesilince ortadan kalkar. Çin kökenli ve efedrin içeren *Ma Huang* adlı ürünün uyarıcı olarak kullanımına bağlı gelişen paranoya ve halusinasyonlar, Afrika'nın bazı bölgelerinde kullanılan bitkisel göz ilaçlarının oluşturduğu kornea ülserleri ve çocukluk körlükleri de kullanım sona erdiğinde ortadan kalkan doz ilişkili istenmeyen etkilerdir.^{4,5,7}

Medisinal ürünler geçici dermatitten anaflaktik şoka kadar gidebilen değişen derecelerde alerjik ve aşırı duyarlık reaksiyonları da oluşturabilirler. Aromaterapi-de kullanılan lavanta, yasemin, kafur duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bazı ülkelerde afrodisyak olarak kullanılan *yohimbin* lupus benzeri durumlara yol açabilmektedir.^{8,9} Son yıllarda *Ginseng*, *Glycyrrhiza* (*meyan*), *Scutellaria* ve *Bupleurum* kökleri, *Zingiber* (*zencefil*) *rizomu*, *Pinellia yumrusu* ve *Zizyphus* (*hünnap*) meyvası gibi pekçok bitkiyi taşıyan 'Syo-saiko-to' isimli Japon Kampo ürününe bağlı alerjik pnömonit ve/veya hepatit olguları bildirilmiştir.¹⁰

Son yıllarda bitkisel ürünlerle gözlenen farmakolojik etkiden bağımsız ve öngörülemez istenmeyen etkilere dikkat çekilmekte ve bitkisel ürünlerin yanlış kullanımına, kalitesine, pestisit, metal, başka bitkisel ve

sentetik ilaçlarla kontaminasyonuna bağlı oluşabilecek istenmeyen etkiler, zehirlenmeler ve ölümler bildirilmektedir. Bitkisel tonik ve çay olarak kolerektik ve antiseptik özellikleri bulunan *Teucrium chamaedrys* (*germander*) (kısa mahmut) bitkisinin zayıflama ve kolesterol düşürülmesi amacıyla kullanılması sonucu Fransa ve Kanada 'da gözlenen 30'dan fazla hepatit olgusu sonucu bitkinin zayıflama amacıyla kullanımı yasaklanmıştır.^{11,12} Belçika'da aristolojik asit taşıyan Çin kökenli bitkisel zayıflama haplarını kullanan ve bunun sonucunda interstisyel renal fibrosis, renal yetmezlik ve urotelyel kanser geliştiren 100'den fazla olgunun ortaya çıkması ve bu hastaların 30 kadarının hayatını kaybetmesi, benzer olgulara ABD, Japonya ve diğer ülkelerde *Aristolochia funghi*, *Aristolochia pistolochia* kullananlarda da rastlanması sonucu aristolojik asidin kullanımı yasaklanmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde de aristolojik asidin nefrotoksik ve karsinojen olduğu ortaya çıkmıştır.¹³ Ayrıca Çin'de *Stephania tetrandra* (*fang-ji*) bitkisi yerine isimsel benzerlik nedeniyle *Aristolochia fangchi* (*guang fang-ji*) kullanılması sonucu aristolojik aside bağlı renal hasarların ortaya çıktığı bildirilmiştir.¹⁴ *Momordica charantia* (kudret narı) antidiyabetik olarak halk arasında sıklıkla kullanılan bir bitki olmasına rağmen son çalışmalar bitkinin meyva suyunun hepatotoksik maddeler içerdiğini göstermektedir.¹⁵

Çin, Hindistan gibi doğu kaynaklı bitkisel ürünlerin kurşun, arsenik, civa, alüminyum gibi metallerle kontaminasyonu bu ürünleri tüketen bireylerin kan metal düzeylerinin artmasına ve bu metallerle bağlı zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hindistan, Sri Lanka gibi ülkelere gelen bitkisel ürünlerde kötü toplama ve depolama şartları sonucu *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi toksik mantar kirlilikleri olabilmektedir.¹⁶ Aspirin, Aminopirin, Diklofenak, Mefenamik asit, Parasetamol, Diazepam, Klordiazepoksit, Teofilin, Efedrin, Sibutramin gibi sentetik ilaçlar doğal olduğu iddia edilen bitkisel ürünlerin terkinde yer alabilir. Örneğin; terkinde safsızlık olarak mefenamik asit gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç ve diazepam taşıyan Çin kökenli bitkisel ürünleri (Miracle Herb, Tung Shuen gibi) tüketenlerde gastrointestinal kanama ve akut interstisyel nefrit, kortikosteroidlerle kontamine bitkisel ürünleri alanlarda Cushing benzeri belirtiler gözlenmiştir.^{17,18}

Bazı medisinal ürünlerin mutajenik ve karsinojenik etki gösterebildiği de bildirilmektedir. *Aloe* (*sarı sabır*), *cascara* (*akdiken*), *frangula* (*barut ağacı*), *rhubarb* (*ra-vent*), *sennae* (*sinameki*) gibi laksatif amaçla kullanılan bitkisel ürünler genellikle güvenli olarak kabul edilse-

lerde 10-30 yıl gibi uzun süre kullanımlarında kolorektal kanser riski oluşturabilecekleri,¹⁹ acı biberde bulunan kapsaisin'in düşük dozlarda antikarsinojen olabildiği gibi uzun süre yüksek miktarlarda tüketimi sonucu gastrik kanser oluşumunu teşvik ettiği bildirilmiştir.²⁰

Sonuç olarak özellikle son yıllarda besin desteği olarak piyasaya giren bitkisel ürünlerin kullanımı sırasında toplumda medisinale bitkilerin doğal ve zararsız ya da zararsız gibi önyargılı görüşlerden uzak akılcı kullanımla-

rının yerleşmesi gerekmektedir. Bitkisel farmakovijilans çalışmaları bitkisel ilaçların istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasına, bu etkilerin sıklığı ve şiddetine ilişkin verilerin tanınmasına yol açacaktır. Bitkisel ürünlerin sentetik ilaçlarda olduğu gibi klinik çalışmalardan geçmesi, izinleri sırasında standardizasyon, kullanım yerleri, doz, olası etkileşimler, olası yan etkiler ambalaj gibi özelliklerinin dikkate alınması bu ürünlerin etkin ve güvenli kullanımlarını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. De Smet PA. Health risks of herbal remedies. *Drug Saf* 1995;13:81-93.
2. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med* 1998;104:170-8.
3. Matthews HB, Lucier GW, Fisher KD. Medicinal herbs in the United States: research needs. *Environ Health Perspect* 1999;107:773-8.
4. Sezik E. Bitkilerle Tedavi. *TEB - Meslekçi Sürekli Eğitim Dergisi* 2002; 3-4: 4-15.
5. Barnes J, Anderson LA, Philipson JD. Herbal medicines. A Guide For Healthcare Professionals. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002. p.1-530.
6. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8.
7. Dasgupta A. Review of abnormal laboratory test results and toxic effects due to use of herbal medicines. *Am J Clin Pathol* 2003;120:127-37.
8. Lewallen S, Courtright P. Peripheral corneal ulcers associated with use of African traditional eye medicines. *Br J Ophthalmol* 1995;79:343-6.
9. Sandler B, Aronson P. Yohimbine-induced cutaneous drug eruption, progressive renal failure, and lupus-like syndrome. *Urology* 1993;41:343-5.
10. Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:143-5.
11. Itoh S, Marutani K, Nishijima T, Matsuo S, Itabashi M. Liver injuries induced by herbal medicine, syo-saiko-to (xiao-chai-hu-tang). *Dig Dis Sci* 1995;40:1845-8.
12. Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, Michel H. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1992;117:129-32.
13. Laliberté L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ* 1996;154:1689-92.
14. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002;17:265-77.
15. But PP. Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitutes. *J Trop Med Hyg* 1994;97:371-4.
16. Tennekoon KH, Jeevathayaparan S, Angunawala P, Karunanayake EH, Jayasinghe KS. Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. *J Ethnopharmacol* 1994;44:93-7.
17. Abeywickrama K, Bean GA. Toxicogenic *Aspergillus flavus* and aflatoxins in Sri Lankan medicinal plant material. *Mycopathologia* 1991;113:187-90.
18. Gertner E, Marshall PS, Filandrinos D, Potek AS, Smith TM. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing undeclared prescription drugs. *Arthritis Rheum* 1995;38:614-7.
19. Nelson L, Shih R, Hoffman R. Aplastic anemia induced by an adulterated herbal medication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:467-70.
20. Siegers CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:229-31.
21. Surh YJ, Lee SS. Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen? *Food Chem Toxicol* 1996;34:313-6.