

# Lipid Metabolizmasını Düzenleyici Etkileri Nedeniyle Kullanılan Farklı Bitkilerin Olası Toksik Etkileri: Sistematik Derleme

## Possible Toxic Effects of Different Plants Due to Its Regulatory Effects on Lipid Metabolism: Systematic Review

<sup>ID</sup> İlknur Sıla LEBLEBİCİ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Jülide SECERLİ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Merve BACANLI<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Onur ERDEM<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Bitkiler, çeşitli zengin biyoaktif bileşenleri sayesinde birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisi için binlerce yıldır kullanılmakta olup, günümüzde de dünya çapında nüfusun büyük çoğunluğu için en önemli doğal sağlık kaynağıdır. Tıbbi bitkilerin hiperlipidemi, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi farklı hastalıkları tedavi etmek için kullanımı son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Hiperlipidemi, yaygın görülen bir hastalık olup, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar için mühim bir risk faktörüdür. Hiperlipidemi tedavisinde 1. basamakta tercih edilen statin grubu ilaçlar; kas ağrısı, güçsüzlük ve depresyon insidansında artışla ilişkilendirilir. Mevcut lipid düşürücü ilaçların istenmeyen etkilerinin fazlalığı, geleneksel ve alternatif tedavilere yönelme eğilimini artırmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, antihiperlipidemik özelliklere sahip tıbbi bitkilerin varlığı gösterilmiştir. Çeşitli bitki türleri, içeriğindeki vitaminler, flavonoidler, steroller ve antioksidanlar dâhil olmak üzere pek çok bileşik sayesinde farklı yollarla serum lipid profilini potansiyel olarak azaltabilir. Tıbbi bitkilerin, lipid düşürücü etki mekanizmaları net olmamakla birlikte enterositlerde kolesterol emiliminin engellenmesi, endojen lipidlerin biyosentezinin azaltılması, karaciğerde kolesterol atılımının teşvik edilmesi ve lipid metabolizmasıyla ilgili transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi en muhtemel mekanizmalar olarak görülmektedir. Bununla birlikte bitkisel ürünlerin kullanımını tamamen güvenli değildir ve organ toksisitesi, alerjik reaksiyonlar ve bitki-ilaç etkileşimleri dâhil çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu derleme kapsamında, lipid metabolizması üzerine düzenleyici etkileri olduğu iddia edilen farklı bitkiler, bu bitkilerin etkileri ve olası toksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Plants are being used for thousands of years for the prevention and treatment of many diseases, and are still the most important natural health resource for the vast majority of the population worldwide. The use of medicinal plants to treat different diseases such as hyperlipidemia, diabetes and cardiovascular diseases has gained popularity in recent years. Hyperlipidemia is a common disease and an important risk factor for cardiovascular diseases, an important cause of morbidity and mortality worldwide. Statin group drugs, which are preferred as first-line therapy for hyperlipidemia are associated with an increased incidence of muscle pain, weakness, and depression. The adverse effects of existing lipid-lowering drugs have increased the trend towards traditional and alternative therapies. Recently, a growing number of studies have demonstrated the presence of medicinal plants with antihyperlipidemic properties. Various plant species can potentially reduce the serum lipid profile in different ways, due to many compounds, including vitamins, flavonoids, sterols, and antioxidants. Although the lipid-lowering effect mechanisms of medicinal plants are unclear, the most likely mechanisms are inhibition of cholesterol absorption in enterocytes, reduction of biosynthesis of endogenous lipids, promotion of cholesterol excretion in the liver, and regulation of lipid metabolism transcription factors. However, the use of herbal products is not completely safe and can cause a variety of adverse effects, including organ toxicity, allergic reactions, and herb-drug interactions. In this review, it is aimed to evaluate different plants that claim to have regulatory effects on lipid metabolism, their effects and possible toxic effects.

**Anahtar Kelimeler:** Lipid metabolizması; istenmeyen etki; bitkisel

**Keywords:** Lipid metabolism; adverse effect; herbal

Bitkiler, birçok hastalığın geleneksel tedavisinde binlerce yıldır kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre dünya çapında tıbbi amaçlar için kullanılan yaklaşık 21.000 bitki bulunmakta olup, dünya nüfusunun %80'inden fazlası 1. basamak sağlık ihti-

yaçları için geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tedavilere başvurmaktadır.<sup>1</sup> Son yüzyılda, bitkilerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili çalışmalara büyük ilgi gösterilmekte ve bu alandaki bilimsel araştırmalar önemli ölçüde artmaktadır.<sup>2</sup>

**Correspondence:** Onur ERDEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** oerdem7@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 21 Sep 2020

**Received in revised form:** 19 Mar 2021

**Accepted:** 25 Apr 2021

**Available online:** 07 May 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/>).

Sağlığa yararlı etkileri nedeniyle kullanılan bitkisel ürünler arasında baharatlar, bitki çayları, tıbbi ham maddeler, aromatik bitkiler, uçucu yağlar ve gıda takviyeleri bulunmaktadır. Bitkilerin tıbbi kullanımı; biyolojik olarak aktif ve insan ve hayvanlarda belirli fizyolojik ve biyokimyasal etkilere sahip olan fitokimyasal maddelerden ileri gelmektedir.<sup>3</sup>

Bitkisel ilaçların kullanımı tamamen güvenli değildir ve organ toksisitesi, alerjik reaksiyonlar, bitki-ilaç etkileşimleri gibi çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilir.<sup>4</sup> Özellikle gebelik, pediatrik ve geriatrik gruplar gibi riskli gruplarda, bitkisel ilaçların kullanımında dikkatli olunması gerekir.<sup>5</sup>

Günümüzde kalp hastalıkları, ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Yüksek serum lipid seviyesi, koroner arter hastalığına neden olan ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür.<sup>6</sup> Hipokolesterolemik ilaçların çoğunun etkili olması için uzun süre kullanılması gerekmekte ve uzun süreli kullanım, özellikle karaciğer hasarı olmak üzere çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilmektedir.<sup>7</sup> Günümüzde hipolipidemik etkili bitkilerin önemi artmıştır ve kolesterol benzeri moleküller olan fitosteroller, kolesterol düşürme yetenekleri nedeniyle gıda takviyeleri olarak kullanılmaktadır.<sup>8,9</sup>

Bu derleme kapsamında da lipid metabolizması üzerine etkileri olduğu iddia edilen farklı bitkiler, bu bitkilerin etkileri ve olası toksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## LİPİD METABOLİZMASINI DÜZENLEYİCİ ETKİLERİ OLAN FARKLI BİTKİLER

### ISIRGAN OTU (URTICA DİOİCA)

*Urtica dioica*, Urticaceae ailesinin en yaygın türü olan, genellikle ısırgan otu olarak bilinen, ılıman ve tropik bölgelerde yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Bitkinin kolay toplanması, yaygın dağılım göstermesi ve aynı zamanda dikkate değer biyolojik aktiviteleri nedeniyle özellikle Akdeniz ülkelerinde hem ilaç hem de gıda maddesi olarak kullanılmaktadır.<sup>10</sup> Bitkinin yaprakları ve kökleri, geleneksel tıpta burun ve adet kanaması, egzama, anemi, hematüri, diyare, artrit ve romatizma gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Isırgan otunun anti-

bakteriyel, antioksidan, analjezik, hipotansif, anti-kanser, antiülser ve antiandrojenik etkiler gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Isırgan otu bileşenlerinin farmakokinetiğine ilişkin ayrıntılı veriler ise tamamen eksiktir.<sup>12</sup>

Isırgan otunun, kandaki lipid ve lipoprotein seviyelerini düşürdüğü, çok güçlü bir antihiperlipidemik aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Normal veya yüksek yağlı diyetle beslenen Sprague Dawley sıçanlarında, 30 gün boyunca 150 mg/kg dozda oral yolla ısırgan otu ekstresi verilerek yapılan çalışmada, kan lipid profilinin düzenlendiği ve düşük konsantrasyonlarda düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)], plazma toplam apoprotein B ve toplam kolesterol düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz enzim aktiviteleri de değerlendirilmiş ve herhangi bir karaciğer hasarı görülmemiştir.<sup>13</sup> Nassiri-Asl ve ark. ise 4 hafta boyunca oral yolla uygulanan 100 ve 300 mg/kg dozda ısırgan otu ekstresinin, hiperkolesterolemik sıçanlarda toplam kolesterol ve LDL düzeyinde önemli bir düşüş sağladığını göstermiştir.<sup>14</sup>

Isırgan otu yaprakları ve saplarının haricen kullanımı ile temas yerinde 12 saatten fazla sürebilen geçici ürtikeryal döküntü, dermatit, ağrı, yanma ve batma hissi, kabarıklık, hafif uyuşma, kaşıntı, karıncalanma parestезisi ve kızarıklık görülebilir. Bununla birlikte bitkinin iritan özelliği ısı ile kaybolur.<sup>15</sup> Ayrıca ısırgan otunun, gebelik ve emzirme döneminde kullanımına dair resmî bir güvenlik verisi yoktur. Bu nedenle bu dönemlerde ısırgan otu tüketiminden kaçınılmalıdır. Meme çatlaklarını iyileştirmek için 2 gün boyunca her emzirmeden önce ve sonra ısırgan otu ile kaynatılan su kullanan annenin bebeğinde ürtiker tablosunun geliştiği bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Isırgan otunun dâhili olarak kullanımıyla görülen istenmeyen etkiler nadirdir. En sık görülen istenmeyen etkiler; özellikle iktidarsızlık ve libido azalması olmak üzere ürogenital şikâyetler, alerjik reaksiyonlar, ödem ve aç karnına alım ile gastrik irritasyondur.<sup>17</sup> Ayrıca ısırgan otunun, antikoagülan tedavi etkinliğini azalttığına ve kan şekeri seviyesini düşürebileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Bu nedenle

diyabet tedavisi gören kişilerde kan şekeri seviyelerinin dikkatlice izlenmesi gerekmektedir.<sup>18</sup>

Isırgan otu tüketimiyle görülen herhangi bir istenmeyen bitki ve ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Bununla birlikte ısırgan otunun, K vitamini içeren diğer bitkisel takviyelerle birlikte alınmasından kaçınılmalıdır. Lityum, tansiyon ilaçları, varfarin, insülin veya oral antidiyabetik ilaçlardan herhangi birinin kullanımı durumunda, tıbbi tavsiye alınmadan ısırgan otunun kullanılmaması önerilmektedir.<sup>12</sup>

### KETEN (*Linum Usitatissimum*)

Keten, Linaceae ailesinin bir üyesi olan, tohum ve liflerinden yararlanan, dünyanın bilinen en eski kültür bitkilerinden biridir. Avrupa Farmakopesi'nde tıbbi bir bitki olarak kabul edilir, tropikal ve ılıman iklimler dâhil olmak üzere çok çeşitli alanlarda yetişir.  $\alpha$ -linoleik asit (ALA, omega-3 yağ asidi) ve lignanlar açısından en zengin bitki kaynağıdır; ayrıca kısa zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, lifler, mumsu ve müsilaj bileşikleri nedeniyle önemli bir besin maddesidir.<sup>19</sup>

Keten tohumu, tarih boyunca karın ağrısı, yara ve yanıkları iyileştirmek, şiddetli soğuk algınlığı, astım, bronşit, ateş ve öksürüğe karşı ve ayrıca kas gevşetici ve ağrı kesici olarak birçok farklı şekilde tüketilmiştir.<sup>19</sup> Birçok çalışmada da keten tohumunun, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Khalesi ve ark., keten tohumunun lipid profilini düzenleyici etkisini, keten tohumunun yüksek lif, ALA ve lignan içeriğiyle ilişkilendirmiştir.<sup>20</sup> Keten tohumu içeriğindeki sentetik lignanların, yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] düzeyini yükselttiği ve serum LDL ve toplam kolesterol düzeylerini etkili bir şekilde düşürdüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>21</sup> Keten tohumu türevlerinin, erişkinlerdeki lipid profilleri üzerine etkilerini araştıran, 1990-2008 yılları arasındaki randomize kontrollü çalışmaları kapsayan metaanaliz çalışmasında, toplam ve LDL kolesterol düzeylerinin sırasıyla 0,10 mmol/L ve 0,08 mmol/L düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada, kolesterol düşürücü etkiler, özellikle menopoz sonrası kadınlarda ve başlangıçta yüksek kolesterol düzeylerine sahip bireylerde daha belirgin gözlen-

miştir. Çalışma sonucunda, HDL ve trigliserid seviyelerinde ise önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.<sup>22</sup>

Literatürde, keten tohumu tüketiminin güvenliği hakkında yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak keten tohumu, çoğu insan için muhtemel güvenli olarak kabul edilmekle birlikte gastrointestinal sistemde istenmeyen etkilere de neden olabileceği iddia edilmektedir.<sup>23</sup>

Keten tohumu tüketimi, kan basıncını düşürebilir. ALA gibi omega-3 yağ asitlerinin, antiplatelet etkileri yüzünden uzun süreli tüketimleri kanamaya neden olabilir. Aynı zamanda alınan diğer ilaçların emilimini geciktirebilir. Özellikle şeker hastalarında, glukoz emiliminde olası bir gecikmeye dikkat edilmelidir.<sup>24</sup> Keten tohumunun, gebelik ve emzirme döneminde tüketimine dair herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte gebelik ve emzirme döneminde kullanılması tavsiye edilmez.<sup>25</sup>

Keten tohumunun içeriğindeki fitoöstrojenik lignanların (sekoizolarisinol diglikozid) ve sağlık açısından olumsuz etkileri olan diğer fitokimyasal maddelerin kronik tüketiminin, genç erkeklerde ve hamile kadınlarda istenmeyen etkilere neden olabileceğine dair düşünceler bulunmaktadır.<sup>19</sup> Keten tohumunun, proteazların inhibisyonu ile proteinlerin sindirimini ve dolayısıyla emilimini azaltarak, hayvanlarda büyümeyi yavaşlattığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu nedenle bilinçsiz keten tohumu tüketimi, istenmeyen etkilere neden olabilir.<sup>26</sup>

### KİŞNİŞ (*Coriandrum Sativum*)

Umbelliferae/Apiaceae ailesinde yer alan kişniş (*Coriandrum sativum*), yaygın dağılıma sahip yıllık küçük bir bitkidir.<sup>27</sup> Yaprakları ve tohumları yemeklerde sıklıkla baharat olarak; esansiyel yağı yemeklerde aroma verici ya da koruyucu, kozmetikte koku verici olarak kullanılır.<sup>28</sup> Kişniş, aynı zamanda antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, analjezik, antikonvülzan, antidepresan, antiinflamatuvar, antidislipidemik, antihipertansif, diüretik aktiviteleri nedeniyle ayrıca alerjilerde ve yanıklarda halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Antihiperlipidemik özellikteki kişniş flavonoidleri arasında kersetin, kemferol, apigenin, luteolin, kateşinler ve akasetin bulunur; kişniş içeriğinde tanımlanan feno-

lik asitler ise vanilik asit, ferulik asit, p-kumarik asit ve kafeik asittir.<sup>9</sup>

Kişniş tohumlarının lipid metabolizması üzerindeki etkisini araştıran çalışmada, 75 gün boyunca 100 g kişniş tohumu ve ilave kolesterol ve yüksek yağlı bir diyetle beslenen Sprague Dawley sıçanlarının aortunda kolesterol birikimi, toplam kolesterol ve trigliserid seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.<sup>29</sup> Kolesterolle beslenen tavşanlarda, kişnişin hipolipidemik etkisinin araştırıldığı çalışmada ise 120 gün boyunca günde 500 mg/kg kişniş ile beslenen tavşanlarda, uygulamadan sonra azalmış serum lipid profili ve yüksek HDL oranı ile karşılaşılmıştır.<sup>9</sup>

Kişniş yağının rapor edilmiş istenmeyen etkilerinin olmaması nedeniyle gıdalarda besin maddesi, lezzet verici madde ve adjuvan olarak kullanımı, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] ve Avrupa Konseyi tarafından onaylanmış ve mevcut seviyelerde genellikle güvenli kabul edilir [generally recognized as safe (GRAS)] listesinde yer almıştır.<sup>30</sup>

Kişnişin, geleneksel bir ilaç ve aroma maddesi olarak uzun süreli kullanım geçmişi olmasına rağmen toksik etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kişniş yağı, klastojenik değildir; ancak baharat ve bazı ekstreleri için mutajenite çalışmalarının sonuçları karmaşıktır. Çeşitli genotoksisite çalışmalarında, Ames testi ile *Salmonella typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarındaki kişniş ekstrelerinin ve uçucu yağın %60-80'ini oluşturan ana bileşen linaloolün mutajenitesi araştırılmış ve suşların hiçbirinde mutajenite tespit edilmemiştir.<sup>31</sup> Kültürlenmiş sıçan embriyo fibroblast hücrelerinde, Comet yöntemi ile kişniş ekstresi genotoksisitesini araştıran çalışmada, bitkinin pozitif kontrol grubuna kıyasla DNA hasarı göstermediği ve genotoksik olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>32</sup> Ancak başka bir çalışmada, kişniş meyve ekstresinin *S. typhimurium* TA98 suşunda mutajenik olduğu bildirilmiştir.<sup>33</sup>

Kişniş yağının, tavşanlarda iritatan özellikte olduğu ancak insanlarda bu özelliği göstermediği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Kişniş tüketimiyle görülen herhangi bir istenmeyen bitki ve ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Kişnişin üreme ve gelişimsel toksisitesinin araştırıl-

dığı çalışmada ise Crl: CD sıçanlarına 39 gün boyunca 0, 250, 500 veya 1.000 mg/kg vücut ağırlığı dozda kişniş yağı uygulanmış ve 250 mg/kg/gün kişniş yağı uygulanan sıçanlarda vücut ağırlığı ve gıda tüketiminde artış; 500 mg/kg/gün uygulamada ise azalmış gebelik indeksi ve gebelik süresi kaydedilmiştir. En yüksek doz kişniş yağı uygulamasında ise vücut ağırlığı, gıda tüketimi ve gebelik indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve gebelik süresinde artış kaydedilmiştir. Yavrular üzerindeki tek etkinin ise 1.000 mg/kg/gün uygulamanın yapıldığı sıçanlarda görüldüğü ve yavrularının canlılığında azalma kaydedildiği bildirilmiştir.<sup>30</sup>

#### KUDRET NARI (*Momordica Charantia*)

Yaygın olarak “acı kavun”, “acı kabak” veya “kudret narı” olarak bilinen, Cucurbitaceae ailesinin bir üyesi olan *Momordica charantia*; tropikal ve subtropikal bölgelerde sıklıkla yetişen, Doğu Asya, Güney Asya ve Güneydoğu Asya mutfaklarında binlerce yıldır yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Ayrıca pek çok ülkede uzun süredir bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır.<sup>34</sup> Tüm bitki, özellikle tohum ve meyvelerin; antidiyabetik, antibakteriyel, antitümör, hipotansif, immüностimülan, antiseptik, antioksidan, antimutajenik, antilipolitik, hepatoprotektif, antikan- ser ve antiinflamatuvar aktiviteler gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinin bulunduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup>

Yapılan çalışmalarda, yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen hamsterlarda hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiyi; farelerde hepatik ve iskelet kası trigliserid konsantrasyonlarını; sıçanlarda ise visceral yağ kütlelerini ve enerji verimliliğini önemli ölçüde azaltmıştır.<sup>36</sup> Otuz gün boyunca 140 mg/kg dozda kudret narı ile beslenen sıçanların kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinin önemli düzeyde azaldığı bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Kudret narının tüm kısımlarının, oral alımda bile nispeten düşük toksisitesi olduğu; yüksek dozlarda intravenöz veya intraperitoneal olarak uygulandığında laboratuvar hayvanlarında çeşitli toksik etkilere ve hatta ölüme neden olduğu bildirilmiştir.<sup>38</sup> Kudret narının, hayvanlardaki toksik etki bakımından başlıca hedef organı karaciğer ve üreme sistemi olmasına rağmen bu etkiler insanlarda bildirilmemiştir.<sup>39</sup> Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, meyvenin do-

ğurganlığın azalmasına, uterus kanamasına ve düşüklere neden olduğu bildirilmiştir.<sup>40</sup> Kudret narının gelişimsel toksisitesini zebra balığı (*Danio rerio*) embriyoları kullanarak araştıran çalışmada; kudret narı meyve ekstresi ile tedavi edilen embriyolarda konsantrasyon ile orantılı olarak ciddi kalp hipertrofisi, kalp malformasyonu ve bozulmuş kardiyak miyoplast spesifikasyon gibi konjenital bozukluklar görülmüştür.<sup>35</sup> Sulu kudret narı ekstrelerinin, albino sıçanların hemoglobin konsantrasyonunu anemiye neden olacak şekilde önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Klinik çalışmalarda, kudret narı kullanımıyla ilgili bildirilen en sık istenmeyen etkiler gastrointestinal şikâyetlerdir. Yüksek dozda (250-500 g'a eş değer) kudret narı meyvesinin oral alımının abdominal rahatsızlık, karın ağrısı ve ishale; ayrıca nadir olarak baş ağrısı, göğüs ağrısı, idrar kaçırma ve ateş şikâyetlerine de neden olduğu bildirilmiştir.<sup>36</sup> İnsanlardaki en ciddi ve potansiyel olarak ölümcül istenmeyen etkiler, aç karnına kudret narı bazlı içecek içtikten sonra şiddetli hipoglisemi tablosu ve konvülsiyon geçiren 2 küçük çocukta bildirilmiştir.<sup>39</sup>

Kudret narının uzun süreli tüketiminin, içeriğindeki glikozidik bileşik visinden kaynaklı olarak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğine yol açtığı veya G6PD eksikliği olan kişilerde ani baş ağrısı, hemolitik anemi, ateş, karın ağrısı ve koma bulguları ile karakterize olan favizmi indükleyebildiği bildirilmiştir.<sup>40</sup> Cucurbitaceae ailesinden diğer bitkilere alerjisi veya aşırı duyarlılığı olan kişilerin, kudret narı kullanımından kaçınması önerilmektedir.<sup>42</sup> Ayrıca kudret narı tüketimi, diyabetik hastalarda hipoglisemi riskini artırabilir; insülin ve oral hipoglisemik ilaçların etkilerini güçlendirebilir.<sup>37</sup>

### SARIMSAK (*Allium sativum*)

Sarımsak (*Allium sativum*), Alliaceae ailesinin bir üyesi olan soğanlı bir bitkidir.<sup>43</sup> Uzun süredir dünyanın farklı bölgelerinde baharat, gıda maddesi, geleneksel ilaç olarak kullanılmakta olup, günümüzde de en çok araştırılan tıbbi bitkilerden biridir. Geleneksel olarak hem oral hem de topikal olarak birçok amaç için kullanılan çeşitli preparatları mevcuttur.<sup>44</sup> Hemoroid, öksürük, karın ağrısı, iştah kaybı, artrit, pnömoni ve romatizma gibi çeşitli fizyolojik bozukluklar

için popüler bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Son çalışmalar, sarımsak ekstrelerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu; antitrombotik ve antioksidatif özellikler gösterdiğini; hipertansiyon tedavisinde etkin olduğunu, insektisit ve antikarsinojenik etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.<sup>43</sup> Sarımsak, faydalı etkilerinin çoğunun atfedildiği yüksek seviyelerde organosülfür bileşikleri içerir. Sarımsağın temel aktif tıbbi bileşeni, %0,2-2,0 oranında değişen sistein alkil sülfoksidin alkil türevi olan amino asit alliinidir ve kimyasal bileşenlerin etkinliği esas olarak ekstrelerin hazırlanma şekline bağlıdır.<sup>45</sup>

İnsan HepG2 hücrelerinde sarımsak ekstreleriyle yapılan bir çalışmada, kolesterol biyosentez yolunun birkaç farklı aşamada inhibe edildiği bildirilmiştir.<sup>46</sup> Yüz elli hiperlipidemik hastaya günde 2 kez enterik kaplı sarımsak tozunun (400 mg sarımsak, 1 mg allisin) verildiği plasebo kontrollü çalışmada, sarımsak tozu alan hastaların toplam kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinin önemli düzeyde düştüğü, HDL düzeyinin ise yükseldiği gözlenmiştir.<sup>47</sup>

Sarımsak preparatlarının toplam kolesterol, LDL, HDL ve trigliseridler üzerindeki etkilerinin ve istenmeyen etkilerin araştırıldığı 39 temel çalışmayı içeren kapsamlı bir metaanaliz çalışması sonucu; bildirilen istenmeyen etkilerin çoğu sarımsak kokusu, gaz sancısı, şişkinlik, reflü ve geğirmeyi içeren gastrointestinal yan etkilerdir. Çalışmaların hiçbirinde karaciğer fonksiyonu, biyokimya veya hematoloji değerlerinde bir değişiklik bildirilmemiştir.<sup>7</sup>

Bununla birlikte sarımsak kullanan aşçılarda görülen alerjik kontakt dermatit olguları bildirilmiştir ve sarımsağın neden olduğu yanıkla ilgili ilk vaka 1987 yılında Parish tarafından sunulmuştur.<sup>48</sup> Sarımsak kullanımı ile ilişkili olarak astım, rinit, konjunktivit, bronkospazm, ürtiker, pemfigus, anjiyoödem, anafilaksi ve fotoalerji gibi pek çok alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Sarımsak, çeşitli çalışmalar sonucunda Tip I ve Tip IV alerjen olarak sınıflandırılmış ve bu alerjenler dialil sülfid, alilpropil disülfür, alil merkaptan ve allisin olarak tanımlanmıştır.<sup>49</sup> Sıçanlara uzun süre çiğ sarımsak uygulamasının anemi, kilo kaybı ve büyümede geriliğe sebep olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çiğ sarımsak ile uzun süreli beslenmenin, bakteriyel florada değişikliğe ve serum

globülinlerinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Hamilelik sırasında sarımsak takviyelerinin güvenliğine ilişkin bilimsel çalışma verileri eksiktir ve bu nedenle gıdalarda kullanılan miktarları fazlasıyla aşan sarımsak dozları, hamilelik ve emzirme döneminde alınmamalıdır. Literatürde, sarımsak tüketiminin özellikle antikoagülan veya antiretroviral tedavi altındaki hastalarda potansiyel bir risk oluşturabilecek farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimlere neden olabileceği bildirilmiştir. Vaka raporları ve klinik kanıtlar, sarımsak kullanımının trombosit fonksiyonunda değişikliklere, pıhtılaşma sürelerinde artışa, trombosit agregasyonunda düşüğe ve olası kanama riski ile pıhtılaşma bozukluklarına neden olabileceğini; antikoagülanların (varfarin, asetilsalisilik asit, fluindion) farmakolojik etkisini artırabileceğini, antiviral ilaçların (sakinavir, indinavir, ritonavir) ve analjeziklerin (asetaminofen) etkinliğini azaltabileceğini göstermektedir.<sup>44,51</sup> Sarımsağın üreme sistemi üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamakla ve çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte bazı çalışmalar, sarımsağın testosteron üretiminin inhibisyonu başta olmak üzere testis fonksiyonlarında bozukluklara neden olabileceğini ve spermisidal etkiye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>52</sup>

### TARÇIN (*Cinnamomum Zeylanicum*)

Lauraceae ailesine mensup tarçın bitkisi (*Cinnamomum zeylanicum*), Sri Lanka ve Güney Hindistan'a özgü küçük tropikal yaprak dökmeyen ağaçların iç kabuğudur ve yaygın olarak çubuk veya öğütülmüş toz hâlinde bulunur. Antik çağlardan bu yana dünya çapında kullanılan oldukça değerli bir baharattır.<sup>53</sup> *Cinnamomum* cinsinin 2 ana türü, gerçek tarçın (*Cinnamomum zeylanicum/verum*) ve Çin tarçınıdır (*Cinnamomum cassia/aromaticum*). Gerçek tarçın ile Çin tarçını arasındaki temel fark, FDA tarafından doğrudan gıda katkı maddesi olarak kullanılması yasaklanan maddeler listesinde olan kumarin (1,2-benzopiron) içeriğidir. Çin tarçınındaki kumarin düzeyi, çok daha yüksek düzeydedir ve düzenli olarak fazla miktarda tüketildiğinde çeşitli sağlık riskleri oluşturabilir.<sup>54</sup> Tarçın, hoş bir kokuya ve tatlı keskin bir tada sahiptir. Bu nedenle şekerleme, farmasötik preparatlar, kozmetik ürünler, sakız, parfüm, diş macunu ve

ağız yıkama suları gibi çeşitli ürünler içinde lezzet verici madde olarak kullanılır.<sup>55</sup> Günümüzde son çalışmalar, tarçının antiinflamatuvar, analjezik, antioksidan, antiseptik, antispazmodik, insektisit, antimikrobiyal, antihiperglisemik, immünomodülatör ve gastroprotektif etkileri olduğunu; ayrıca kan şekerini kontrol etme, kardiyovasküler hastalığı azaltma, bilişsel işlevi artırma ve kolon kanseri riskini düşürme gibi birçok sağlık yararının olduğunu bildirmektedir.<sup>56</sup>

Çeşitli çalışmalarda, tarçının antihiperlipidemik özellik gösterdiği bildirilmiştir. Sprague Dawley sıçanlarında, 30 gün boyunca oral yolla günde 600 mg/kg tarçın kullanılarak yapılan çalışmada, toplam ve LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur.<sup>57</sup> Tip 2 diyabetli 60 kişide, 40 gün süreyle 1, 3 ve 6 g tarçın tüketiminin trigliserid, toplam kolesterol ve LDL düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Tarçın uygulamasının, kan lipid konsantrasyonları üzerindeki etkisini değerlendiren, 750 katılımcı ve 13 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanaliz çalışmasında ise tarçın kullanımının LDL ve HDL üzerinde anlamlı bir etkisi olmaksızın kan trigliserid ve toplam kolesterol düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü belirtilmiştir.<sup>58</sup>

Tarçının, klinik dozlarda uzun süreli dermal uygulamadan sonra toksik etkiye yol açmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>59</sup> Hayvan çalışmalarında ise karaciğer, böbrek ve pankreas üzerinde önemli bir istenmeyen etki veya toksisite görülmediğini bildiren çalışmaların yanında; sıçanlarda ve farelerde karaciğer ve böbrek hasarına neden olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>57</sup>

Tarçının etanolik ekstratlarının mutajenik olmadığı gösterilmiştir ve tarçın, karsinojen olarak sınıflandırılmamıştır. Bununla birlikte sitotoksik mekanizmalar yoluyla etki eden yakıcı ve iritan özellikteki kimyasal maddeler, aşırı dozlarda eşik seviyelerini aştığında karsinojen aktiviteye sahip olabilir. Bilimsel literatürde, gerçek ve Çin tarçınının hamilelik ve emzirme döneminde gıda içindeki alımının güvenirliliğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.<sup>53</sup>

Tarçın yağı kaynaklı mesleki alerjik kontakt dermatit; fırıncılar, şefler, aşçılar ve mutfak çalışanlarında sıklıkla görülmektedir.<sup>60</sup> Tarçın kullanımına

bağlı görülen diğer istenmeyen reaksiyonlar arasında başlıca stomatit, keilit, oral liken planus, eritema multiforme, keratoz, ülserasyonlu eritematöz yamalar, 1 ve 2. derece yanıklar bulunur.<sup>61</sup> İncelenen literatürde, tarçın alımı ayrıca daha az sıklıkta görülen ancak daha ciddi etkilerle kendini gösteren kronik likenoid mukozit, orofasiyal granüloamatöz, lökoplaki ve skuamöz hücreli karsinom ile de ilişkilendirilmiştir ve bu reaksiyonların çoğuna; tarçın aromalı sakız, diş macunu, ruj ve gıda maddelerinin uzun süreli kullanımları neden olmuştur.<sup>62,63</sup>

Otuz sağlıklı erişkinde 3 ay boyunca 85, 250 ve 500 mg dozda tarçın kullanılarak yürütülen faz 1 çalışmasında; antropometrik, klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılmış ve çalışma sonunda sistolik ve diyastolik kan basıncında 1. aydan itibaren önemli düşüş kaydedilmiş; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri değerleri 3 ay boyunca önemli bir değişiklik olmadan normal aralıkta ölçülmüştür. Aşırı duyarlılık dâhil herhangi bir ciddi istenmeyen etki bildirilmemiş, sadece 2 katılımcıda dispepsi görülmüştür.<sup>54</sup> Tip 2 diyabetli 79 hasta üzerinde 4 ay boyunca günde 3 kez 3 g tarçın ekstresi uygulanarak yürütülen çift körlü çalışmada ise hastalarda istenmeyen etki gözlenmemiştir. Tarçın tüketimi ile görülen herhangi bir istenmeyen ilaç ve besin etkileşimi bildirilmemiştir.<sup>64</sup>

### ZERDEÇAL (*Curcuma Longa*)

Zerdeçal (*Curcuma longa*), tropikal iklim bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilen ve genellikle baharat, gıda koruyucu ve renklendirici olarak kullanılan, Zingiberaceae ailesine ait yumru lu otsu çok yıllık bir bitkidir. Asya ülkelerinde yaklaşık 2.500 yıldır geleneksel olarak akne, sedef hastalığı, dermatit ve döküntü gibi dermatolojik hastalıklar ile enfeksiyon, stres ve depresyon gibi hastalıkların tıbbi tedavisinde topikal, oral ve inhalasyon dâhil olmak üzere farklı uygulama yollarıyla kullanılmaktadır.<sup>65</sup> Zerdeçalın sağlık üzerindeki etkileri, bitkinin rizomlarından elde edilen zerdeçal tozunun %2-5'ini oluşturan "kurkumin" adı verilen turuncu-sarı renkli, lipofilik bir polifenol maddesine atfedilir. Kurkuminin antioksidan, antidiyabetik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, anti-anjiyojenik, antiplatelet ve antikanser etkinlik dâhil

pek çok etkiye sahip olduğu ve bu etkiler sayesinde birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli bir rolü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Kurkumin, FDA tarafından GRAS listesine dâhil edilmiştir ve herhangi bir toksik etkisinin olmadığı bildirilmektedir.<sup>66</sup>

Çalışmalar, kurkuminin Tip 2 diyabet ve metabolik sendromlu hastaların lipid düzeylerini etkili bir şekilde azaltabileceğini ve ateroskleroz riskini düşürdüğünü göstermiştir.<sup>67</sup> Düşük dozda (günde 1,6-3,2 mg/kg) zerdeçal ekstresi verilen 18 aterosklerotik tavşan üzerinde yapılan bir çalışmada, plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerinde düşüş göstermiş; LDL'nin lipid peroksidasyonuna karşı duyarlılığı azalmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarla randomize kontrollü olarak yapılan çalışmada, 11 gün boyunca oral yolla günde 475 mg kurkumin ile tedavi edilen hastaların LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliserid düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı; HDL düzeylerinin ise yükseldiği bildirilmiştir.<sup>68</sup>

Kurkuminin insanlarda önemli istenmeyen etkilere neden olmaksızın yüksek dozlarda kullanılabilmesi için birçok çalışmada gösterilmiştir. Üç ay boyunca günde 8 g'a kadar kurkumin kullanan 25 kişiyle yapılan faz 1 çalışmasında, herhangi bir toksisite bulgusuna rastlanmamıştır.<sup>69</sup>

Zerdeçal ve kurkumin ekstreleri genel olarak güvenli kabul edilmesine rağmen mide tahrişi, bulantı ve ishale neden olabildiği; ayrıca kan pıhtı oluşumunu etkileyen antitrombotik aktivitesinin olduğu; antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla etkileşime girebileceği pek çok çalışmada belirtilmektedir.<sup>70</sup> Kurkuminin, ayrıca safra kesesi kasılmalarını uyarak safra taşı olan hastalarda semptomları şiddetlendirebileceği bildirilmiştir.<sup>71</sup> Bununla birlikte literatürde, zerdeçal tozuna karşı mesleki olarak maruz kalan kişilerde gelişen dermatit, ürtiker ve alerji vakaları da bildirilmiştir. Gebelik ve emzirme sırasında kurkumin kullanımına ilişkin herhangi bir rapor yoktur ve kurkumin takviyelerinin güvenliği belirlenmemiştir. Bu nedenle bu dönemlerde kurkumin kullanılması önerilmemektedir.<sup>72</sup>

Kurkuminin; sitokrom P450, glutatyon S-transferaz ve UDP-glukuronosil transferaz başta olmak üzere ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitesini in-

hibe ettiği, çeşitli in vitro çalışmalarda ve hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu nedenle bu enzimler aracılığıyla metabolize olan ilaçlar (örneğin digoksin, morfin, asetaminofen gibi) ile kurkuminin birlikte kullanımıyla bu ilaçların plazma konsantrasyonunun artabileceği ve toksisiteye neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>73</sup> Yirmi altı hafta boyunca demirden fakir diyetle beslenen farelerle yapılan çalışmada; kurkuminin anemiye indüklediği, sistemik demir dengesinin düzenlenmesinde önemli bir görevi olan hepsidin peptidi sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle demir depoları düşük olan, kronik hastalık ya da kanser kaynaklı anemi tablosu gösteren hastaların, kurkumin kullanımına dikkat etmeleri önerilmektedir.<sup>74</sup> Yapılan çalışmalarda, kurkumin alımının DNA hasarına neden olduğuna dair görüşler bulunmasına rağmen bu görüşleri kanıtlar nitelikte herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.<sup>75</sup>

Lipid metabolizmasını düzenleyici etkileri nedeniyle kullanılan farklı bitkilerin olası toksik etkilerine ait örnekler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

## SONUÇ

Bitkisel ürünler, tıbbi özelliklerinden dolayı tarih öncesi çağlardan bu yana geleneksel tedavide kullanılmaktadır. Benzer durum, günümüz için de geçerlidir ve dünya genelinde nüfusun büyük çoğunluğu için doğal bileşen içeren en önemli sağlık kaynağını bitkisel ürünler oluşturur. Sentetik hipolipidemik ilaçların neden olduğu istenmeyen etkiler, lipid metabolizmasındaki bozuklukların tedavisi için kullanılan geleneksel ilaçlara olan ilgiyi yeniden canlandırmıştır. Günümüzde bitkilerin birçoğunun yaygın kullanımına rağmen ciddi istenmeyen etkilerinin olması, bu bitkileri kullanırken dikkat gösterilmesini gerektirir.

**TABLO 1:** Lipid metabolizmasını düzenleyici etkileri nedeniyle kullanılan farklı bitkilerin olası toksik etkilerine ait örnekler.

| Bitki adı                                  | Lipid metabolizması üzerine olan olası etkileri  | Toksik etkileri  |
|--|--|--|
| Isırgan otu ( <i>Urtica dioica</i> )       | Kandaki lipid ve lipoprotein seviyelerini azaltır, kan lipid profilini düzenler, düşük konsantrasyonlarda LDL, plazma toplam apoprotein B ve toplam kolesterol düzeylerini önemli ölçüde düşürür ve çok güçlü bir antihiperlipidemik aktiviteye sahiptir. <sup>13,14</sup> | Temas yerinde geçici ürtikeryal döküntü, dermatit, ağrı, yanma ve batma hissi, kabarıklık, hafif uyuşma, kaşıntı, karıncalanma parestезisi ve kızarıklık, libido azalması, üro genital şikâyetler, alerjik reaksiyonlar, ödem ve gastrik irritasyona neden olur. <sup>17</sup> |
| Keten ( <i>Linum usitatissimum</i> )       | HDL düzeyini yükseltir ve serum LDL ve toplam kolesterol düzeylerini etkili bir şekilde düşürür. <sup>21</sup>   | Gastrointestinal sistemde istenmeyen etkilere, kan basıncında düşüşe ve kanamaya neden olur. <sup>24</sup>   |
| Kıyışık ( <i>Coriandrum sativum</i> )      | Toplam kolesterol ve trigliserid seviyelerini önemli ölçüde düşürür ve tavşanlarda azalmış serum lipid profili ve yüksek HDL oranı sağlar. <sup>29</sup>   | Herhangi bir istenmeyen etkisi bulunmamaktadır. <sup>30,31</sup>   |
| Kudret narı ( <i>Momordica charantia</i> ) | Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiyi; hepatic ve iskelet kası trigliserid konsantrasyonlarını; visceral yağ kütlelerini, enerji verimliliğini, kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerini önemli ölçüde azaltır. <sup>36,37</sup>  | Gastrointestinal etkiler, hipoglisemi, baş ağrısı, konvülsiyon, göğüs ağrısı, idrar kaçırma ve ateşe neden olur. <sup>36,39</sup>  |
| Sarımsak ( <i>Allium sativum</i> )         | Toplam kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerini düşürür; HDL düzeyini ise yükseltir. <sup>47</sup>   | Gastrointestinal yan etkiler, astım, rinit, konjonktivit, bronkospazm, ürtiker, pemfigus, anjiyoödem, anafilaksi ve fotoalerji gibi pek çok alerjik reaksiyona neden olur. <sup>7,48,49</sup>  |
| Tarçın ( <i>Cinnamomum zeylanicum</i> )    | Trigliserid, toplam kolesterol ve LDL düzeylerini düşürür. <sup>57,58</sup>  | Alerjik kontakt dermatit, stomatit, keilit, oral liken planus, eritema multiforme, keratoz, ülserasyonlu eritematöz yamalar, 1 ve 2. derece yanıklar, kronik likenoid mukozit, orofasiyal granümatöz, lökoplaki ve skuamöz hücreli karsinoma neden olur. <sup>60-63</sup>      |
| Zerdeçal ( <i>Curcuma longa</i> )          | Lipid düzeylerini, plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerini ve ateroskleroz riskini düşürür. <sup>68</sup>  | Mide tahrişi, bulantı, ishal ve mesleki maruziyette dermatit, ürtiker ve alerji oluşumuna neden olur. <sup>70,72</sup>   |

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.



Bu derleme kapsamında, birçok bitkisel ilacın lipid metabolizması üzerindeki olası düzenleyici etkileri ve insan sağlığı üzerindeki istenmeyen etkileri değerlendirilmiştir. Bu bitkilerin etki mekanizmaları çok açık olmasa da lipid metabolizmasının düzenlenmesi üzerindeki etkinliklerine dair yeterli kanıt vardır. Bununla birlikte bu bitkilerin kalite, güvenlik ve etkinliği ile ilgili bilgiler konusunda sınırlı sayıda literatür mevcuttur.

Lipid metabolizmasını düzenleme amacıyla kullanılan bu bitkilerin istenmeyen etkilerini, toksisitesini, bitki-ilaç etkileşimlerinin potansiyel etkilerini, uzun vadeli güvenlik profillerini ve mekanizmalarını araştırmak için daha sistematik, iyi tasarlanmış preklinik ve yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğ-

rudan 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:** Onur Erdem; **Analiz ve/veya Yorum:** İlknur Sıla Leblebici; Merve Balanlı, Onur Erdem; **Kaynak Taraması:** İlknur Sıla Leblebici, Jülüde Secerli; **Makalenin Yazımı:** İlknur Sıla, Jülüde Secerli, Merve Balanlı, Onur Erdem; **Eleştirel İnceleme:** Merve Balanlı, Onur Erdem.

## KAYNAKLAR

- Morales-González JA, Madrigal-Bujaidar E, Sánchez-Gutiérrez M, Izquierdo-Vega JA, Valadez-Vega MDC, Álvarez-González I, et al. Garlic (*Allium sativum* L.): a brief review of its antigenotoxic effects. *Foods*. 2019;8(8):343. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gardner CD, Messina M, Lawson LD, Farquhar JW. Soy, garlic, and ginkgo biloba: their potential role in cardiovascular disease prevention and treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5(6):468-75. [Crossref] [PubMed]
- Handral HK, Pandith A, Sd S. A review on *Murraya koenigii*: multipotential medicinal plant. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(4):5-14. [Link]
- Hajimonfarednejad M, Ostovar M, Raee MJ, Hashempour MH, Mayer JG, Heydari M. Cinnamon: a systematic review of adverse events. *Clin Nutr*. 2019;38(2):594-602. [Crossref] [PubMed]
- Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*. 2016;30(5):691-700. [Crossref] [PubMed]
- Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, Chou JI, Ueng KC. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014;28(12):1770-7. [Crossref] [PubMed]
- Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013;71(5):282-99. [Crossref] [PubMed]
- Yadav SP, Vats V, Ammini AC, Grover JK. Brassica juncea (Rai) significantly prevented the development of insulin resistance in rats fed fructose-enriched diet. *J Ethnopharmacol*. 2004;93(1):113-6. [Crossref] [PubMed]
- Joshi SC, Sharma N, Sharma P. Antioxidant and lipid lowering effects of *Coriandrum sativum* in cholesterol fed rabbits. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(3):231-4. [Link]
- Asgarpanah J, Mohajerani R. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Urtica dioica* L. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012;6(46):5714-9. [Link]
- Joshi BC, Mukhija M, Kalita AN. Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *Int J Green Pharm*. 2014;8(4):201-9. [Crossref]
- Upton R. Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine. *J Herb Med*. 2013;3(1):9-38. [Crossref]
- Daher CF, Baroody KG, Baroody GM. Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats. *Fitoterapia*. 2006;77(3):183-8. [Crossref] [PubMed]
- Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Abbasi E, Daneshi MM, Zangivand AA. Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats. *Chin J Integr Med*. 2009;7(5):428-33. [PubMed]
- Esposito S, Bianco A, Russo R, Di Maro A, Isernia C, Pedone PV. Therapeutic perspectives of molecules from *Urtica dioica* extracts for cancer treatment. *Molecules*. 2019;24(15):2753. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Uslu S, Bulbul A, Diler B, Bas EK, Nuhoglu A. Urticaria due to *Urtica dioica* in a neonate. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):401-3. [Crossref] [PubMed]
- Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*. 2007;14(7-8):568-79. [Crossref] [PubMed]
- Paoletti A, Gallo E, Benemei S, Vietri M, Lapi F, Volpi R, et al. Interactions between natural health products and oral anticoagulants: spontaneous reports in the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:612 150. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Arslanoglu SF, Aytac S. The important of flax (*Linum usitatissimum* L.) in terms of health. *Int J Life Sci Biotechnology*. 2020;3(1):95-107. [Link]
- Khalesi S, Jamaluddin R, Ismail A. Effect of raw and heated flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) on blood lipid profiles in rats. *Int J Appl Sci Technol*. 2011;1(4):84-9. [Link]

21. Lucas EA, Lightfoot SA, Hammond LJ, Devareddy L, Khalil DA, Daggy BP, et al. Flaxseed reduces plasma cholesterol and atherosclerotic lesion formation in ovariectomized Golden Syrian hamsters. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):223-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, Franco OH, Lin X. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):288-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Verma R, Prasad R, Gupta A. Functional properties and health benefits in flaxseed fiber and oil (*Linum usitatissimum* L.). *Int J Home Sci*. 2017;3(1):368-9. [[Link](#)]
24. ESCOP [Internet]. Copyright © 1999-2020 ESCOP [Erişim tarihi: 30.1.2021]. Table of herb-drug interactions based on the monographs of ESCOP. Erişim linki: [[Link](#)]
25. Community Herbal Monograph on *Linum usitatissimum* L., Semen. London: 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/340849/2005. Erişim tarihi: 30.1.2021. Erişim linki: [[Link](#)]
26. Cardoso Carraro JC, de Souza Dantas MI, Espescht ACR, Martino HSD, Ribeiro SMR. Flaxseed and human health: reviewing benefits and adverse effects. *Food Rev Int*. 2012;28(2):203-30. [[Crossref](#)]
27. Coşkuner Y, Karababa E. Physical properties of coriander seeds (*Coriandrum sativum* L.). *Journal of Food Engineering*. 2007;80(2):408-16. [[Crossref](#)]
28. Mandal S, Mandal M. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: Chemistry and biological activity. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015;5(6):421-8. [[Crossref](#)]
29. Chithra V, Leelamma S. Hypolipidemic effect of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): mechanism of action. *Plant Foods Hum Nutr*. 1997;51(2):167-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Burdock GA, Carabin IG. Safety assessment of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil as a food ingredient. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(1):22-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Asgarpanah J, Kazemivash N. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Coriandrum sativum* L. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6(31): 2340-5. [[Crossref](#)]
32. Heibatullah K, Marzieh P, Arefeh I, Ebrahim M. Genotoxicity determinations of coriander drop and extract of *Coriandrum sativum* cultured fibroblast of rat embryo by comet assay. *Saudi Pharm J*. 2008;16(1):85-8. [[Link](#)]
33. Mahmoud I, Alkofahi A, Abdelaziz A. Mutagenic and toxic activities of several spices and some Jordanian medicinal plants. *Pharm Biol*. 1992; 30(2):81-5. [[Crossref](#)]
34. Peter EL, Deyno S, Mteawa A, Kasali FM, Nageन्द्रappa PB, Sesaazi D, et al. Safety and efficacy of *Momordica charantia* Linnaeus in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2018;192. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Khan MF, Abutaha N, Nasr FA, Alqahtani AS, Noman OM, Wadaan MAM. Bitter melon (*Momordica charantia*) possess developmental toxicity as revealed by screening the seeds and fruit extracts in zebrafish embryos. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):184. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Wang S, Li Z, Yang G, Ho CT, Li S. *Momordica charantia*: a popular health-promoting vegetable with multifunctionality. *Food Funct*. 2017;8(5):1749-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Jia S, Shen M, Zhang F, Xie J. Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2555. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Grover JK, Yadav SP. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *J Ethnopharmacol*. 2004; 93(1):123-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Raman A, Lau C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (*Cucurbitaceae*). *Phytomedicine*. 1996;2(4): 349-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Leung L, Birtwhistle R, Kotecha J, Hannah S, Cuthbertson S. Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review. *Br J Nutr*. 2009;102(12): 1703-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Temitope AG, Lekan OS. Effect of *Momordica charantia* (Bitter Melon) leaves on haemoglobin concentration in male albino rats. *Int Blood Res Rev*. 2014;2(2):82-6. [[Crossref](#)]
42. Bortolotti M, Mercatelli D, Polito L. *Momordica charantia*, a nutraceutical approach for inflammatory related diseases. *Front Pharmacol*. 2019;10:486. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Singh VK, Singh DK. Pharmacological effects of garlic (*Allium sativum* L.). *Annu Rev Biomed Sci*. 2008;10:6-26. [[Crossref](#)]
44. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(11):1386-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Block E. The organosulfur chemistry of the genus *Allium*-implications for the organic chemistry of sulfur. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1992;31(9): 1135-78. [[Crossref](#)]
46. Gebhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids*. 1993;28(7):613-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Kojuri J, Vosoughi AR, Akrami M. Effects of anethum graveolens and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis*. 2007;6:5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Parish RA, McIntire S, Heimbach DM. Garlic burns: a naturopathic remedy gone awry. *Pe- diatr Emerg Care*. 1987;3(4):258-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Jappe U, Bonnekoh B, Hausen BM, Gollnick H. Garlic-related dermatoses: case report and review of the literature. *Am J Contact Dermat*. 1999;10(1):37-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Dausch JG, Nixon DW. Garlic: a review of its relationship to malignant disease. *Prev Med*. 1990;19(3):346-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Jani A, Mehta A. Pharmacology of *Allium sativum* in relation to Cytochrome P450 and possible drug interactions. *Pharmacogn Rev*. 2007;1(2):222-6. [[Link](#)]
52. Hammami I, El May MV. Impact of garlic feeding (*Allium sativum*) on male fertility. *Andrologia*. 2013;45(4):217-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Cooley K, Forelli T, Mills E, et al. From type 2 diabetes to antioxidant activity: a systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(9):837-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Ranasinghe P, Jayawardena R, Pigera S, Wathurapatha WS, Weeratunga HD, Premakumara GAS, et al. Evaluation of pharmacodynamic properties and safety of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) in healthy adults: a phase I clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):550. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Rafehi H, Ververis K, Karagiannis TC. Controversies surrounding the clinical potential of cinnamon for the management of diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):493-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Oliveira Jde A, da Silva IC, Trindade LA, Lima EO, Carlo HL, Cavalcanti AL, et al. Safety and Tolerability of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume leaves with action on oral candidosis and its effect on the physical properties of the acrylic resin. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:325670. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Ranasinghe P, Perera S, Gunatilake M, Abeywardene E, Gunapala N, Premakumara S, et al. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacognosy Res*. 2012;4(2):73-9. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Maierean SM, Serban MC, Sahebkar A, Ursoniu S, Serban A, Penson P, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The effects of cinnamon supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1393-406. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Akilen R, Tsiami A, Robinson N. Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30(4):505-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

60. De Benito V, Alzaga R. Occupational allergic contact dermatitis from cassia (Chinese cinnamon) as a flavouring agent in coffee. *Contact Derm.* 1999;40(3):165. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
61. Isaac-Renton M, Li MK, Parsons LM. Cinnamon spice and everything not nice: many features of intraoral allergy to cinnamic aldehyde. *Dermatitis.* 2015;26(3):116-21. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
62. Nadiminti H, Ehrlich A, Udey MC. Oral erosions as a manifestation of allergic contact sensitivity to cinnamon mints. *Contact Derm.* 2005;52(1):46-7. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
63. Hoskyn J, Guin JD. Contact allergy to cinnamon in a patient with oral lichen planus. *Contact Derm.* 2005;52(3):160-1. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
64. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(5):340-4. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
65. Patil BS, Jayaprakasha GK, Chidambara Murthy KN, Vikram A. Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges. *J Agric Food Chem.* 2009;57(18):8142-60. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
66. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(13):2889-95. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
67. Zhang W, Liu D, Wo X, Zhang Y, Jin M, Ding Z. Effects of *Curcuma Longa* on proliferation of cultured bovine smooth muscle cells and on expression of low density lipoprotein receptor in cells. *Chin Med J (Engl).* 1999;112(4):308-11. [[Pubmed](#)]
68. Neerati P, Devde R, Gangi AK. Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Phytother Res.* 2014;28(12):1796-800. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
69. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003;9(1):161-8. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
70. Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;4(1):3-7. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
71. Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. *Phytother Res.* 2016;30(8):1243-64. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
72. Calapai G, Miroddi M, Minciullo PL, Caputi AP, Gangemi S, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products - part 1: *Achillea millefolium*-*Curcuma longa*. *Contact Derm.* 2014;71(1):1-12. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
73. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors.* 2013;39(1):2-13. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
74. Jiao Y, Wilkinson J 4th, Di X, Wang W, Hatcher H, Kock ND, et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood.* 2009;113(2):462-9. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
75. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJ. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev.* 2015;73(3):155-65. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]