

# Meyan Kökü (likoris) Kullanımına Bağlı Hipertansiyon ve Hipokalemi İle Seyreden 5 Vakanın Değerlendirilmesi

## *Licorice Root (Licorice) Induced Evaluation of The 5 Patients Presenting with Hypertension and Hypokalemia*

**Faruk Kılınc<sup>1</sup>, Fatih Demircan<sup>2</sup>, Yaşar Yıldırım<sup>3</sup>, Zülfükar Yılmaz<sup>3</sup>,  
Zafer Pekkolay<sup>1</sup>, Alpaslan Kemal Tuzcu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

<sup>2</sup> Özel Çağrı Tıp Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Yazışma Adresi / Corresponding to:

Yrd. Doç. Dr. Faruk Kılınc, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği 21100 Diyarbakır - Türkiye  
Tel: 05054787738, Mail: dr23938@hotmail.com

### Özet

Başvuru Tarihi: 20.08.2013 Kabul Tarihi: 14.02.2014

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kliniğimizde sekonder hipertansiyon ön tanısıyla yatırılıp, etyolojisinde meyan kökü kullanımının tespit edildiği 5 vakanın biyokimyasal ve klinik durumlarını paylaşmak, doğu, güneydoğu ve akdeniz bölgelerinde daha sık olmak üzere ülkemizin genelinde yaygın olarak içilen ve birçok içeceğin hammaddesinde yerini almış olan meyan kökü (likoris) kullanımını sonrası gelişen hipertansiyon ve hipokaleminin patogenezi tartışmak ve dikkat çekmektir.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2011 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında kliniğimizde sekonder hipertansiyon ön tanısıyla yatırılıp, takip ve tedavisi yapılan, etyolojisinde meyan kökü kullanımının tespit edildiği 5 vaka (2 kadın, 3 erkek) çalışmaya alınmıştır. Hastaların başvuru şikayetleri, elektrolit düzeyleri, asit-baz dengesi durumları (kan gazı ile), tedavi öncesi plazma renin-aldosteron düzeyleri, sürrenal görüntüleme sonuçları (sürrenal bilgisayarlı tomografi), tedavi öncesi ve sonrası hipertansiyon düzeylerine bakıldı ve kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların 2'si kadın 3'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı  $54,20 \pm 17,29$  yıl idi. Hastaların tümü hastaneye gelmeden önce antihipertansif tedavi almıyordu. Hastaların hepsinde sürrenal görüntüleme normal saptandı. Hastaların hepsinde serum aldosteron -renin ve potasyum düzeyleri normalin altında saptandı. Kan gazlarında metabolik alkaloz saptandı.

**Sonuç:** Klinik özellikleri mineralokortikoid fazlalığı ile uyumlu olan hastalar (hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz) araştırılırken nadir karşılaşılan bir durum olan, alternatif tıpta pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan, yaygın olarak içilen ve birçok içeceğin hammaddesinde yerini almış olan meyan kökünün uzun süreli ve sık aralıklarla içilmesi de sorgulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Meyan kökü, hipertansiyon, hipokalemi; pseudohiperaldosteronizm

### Abstract

Application: 20.08.2013 Accepted: 14.02.2014

**Objective:** The aim of this study is to identify five cases with using licorice that admitted to our clinic with the diagnosis of secondary hypertension, to share clinical and biochemical status of the patients. We aimed to discuss to the pathogenesis of hypertension and hypokalemia due to more frequent drinking licorice drink which is widely use in the eastern, south-eastern and Mediterranean regions of our country Turkey

**Materials and Methods:** 5 cases (2 female, 3 male) which admitted to our clinic with the diagnosis of secondary hypertension, between January 2011 and May 2013 with using licorice were included. Patients' complaints, electrolyte levels, acid-base balance status, plasma renin-aldosterone levels, adrenal imaging results (adrenal computed tomography) were measured and recorded before and after treatment of hypertension.

**Results:** The patients were 3 men and 2 women. The mean age of the patients was  $54.20 \pm 17.29$  years. All the patients were using antihypertensive treatment before admitted to the hospital. Adrenal images were normal in all patients. All of the patients serum aldosterone-renin and potassium levels were lower than normal ranges and had metabolic alkalosis.

**Conclusion:** When we evaluate the patients with clinical features accordance with mineralocorticoid excess (hypertension, hypokalemia and metabolic alkalosis), we have to be questioned. a rarely case of long-term and frequent drinking licorice drink, which is in using alternative medicine to treat some kind of diseases,

**Keywords:** Licorice root, hypertension, hypokalemia; pseudohiperaldosteronizm

## Giriş

Meyan; Rosaks takımının Papilionaceae familyasının Glycyrrhiza cinsinden, Glycyrrhiza glabra türüne ait bir bitkidir. Glycyrrhiza cinsinin dünya da 12, Türkiye’de ise 6 türünün isimleri belirtilmiştir. 30-160 cm boylanabilen, dik, seyrek tüylerle kaplı, çok yıllık otsu bir bitkidir<sup>1,2</sup>.

Dünyada; Rusya, İran, Irak, Suriye, Çin, Afganistan, Pakistan, Hindistan, İtalya, İspanya, Cezayir, Güney Fransa ve İngiltere’de, Türkiye’de ise Ege bölgesinde, Güney Doğu Anadolu’da özellikle Aydın, Muğla, Ankara-Koçhisar yolu, Kahramanmaraş ve Urfa’da yetiştirilmektedir. Köklerdeki bu tatlılık yapısında bulunan Glycyrrhiza asiti ile bu asitin kalsiyum ve potasyum tuzları, sakkaroz ve mannit gibi maddelerden ikisi gelmektedir. Meyan kökünün asıl boya maddesi tatlı triterpene glikoziti Glycyrrhizin asitidir<sup>3</sup>.

Meyan kökü antik tıp tarihinin bilinen en geniş kullanımlı bitkisidir. Botanik ismi glycyrrhiza glabra olmakla birlikte birçok ülke tıbbında likoris adı altında kullanılır<sup>4</sup>.

Aktif maddesi olan glikrizin çay şekerinden 50, sükrozdan ise 150 kat daha tatlı bir maddedir, dolayısıyla daha az miktarla çok daha yoğun tat elde edildiği için yüzyıllar boyu birçok ülkenin mutfağında ve gıda sanayisinde yer almıştır, kolalı içeceklerde de kullanılmaktadır. Ayrıca meyan balı, meyan şerbeti yapımında, tütün, enfiye ve filtreli sigara imalatında koku ve tat verici olarak şekerleme ve meşrubat sanayisinde, kozmetikte, tekstil sanayisinde kadife boyanmasında ve ayakkabı boya imalinde, yangın söndürmede köpük yapımında, haşaret öldürmek için hazırlanan preparatlarda ve gıda sanayisinde yiyeceklere koku katmak gibi kullanım alanları da bulunmaktadır<sup>1,4</sup>.

Meyan kökünde bulunan Glycyrrhizin isimli madde vücutta 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase tip 2 (11B-HSD2) adı verilen kortizolü kortizona çeviren enzimin faaliyet göstermesini engeller ve sonuçta vücutta kortizol göreceli olarak artış gösterir. Normalde bu enzim mineralokortikoid reseptörlere (nonselektiftir) kortizolün bağlanmasını önlemek için kortizolü böbrekte inaktive eder. Kortizol böbreklerde mineralokortikoid reseptörlere bağlanabilir ve mineralokortikoid gibi fonksiyon görür. Normal koşullarda bu meydana gelemez, çünkü

11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz böbrekte kortizolu kortizona dönüştürür. Kortizon mineralokortikoid reseptöre bağlanmaz. 11-Beta-hidroksisteroid dehidrogenaz yetersizliğinde kortizol böbrekte kortizona dönüşmemektedir. Kortizol böbrekte bulunan ve aldosteron hormonunun bağlanıp yukarıda sayılan etkileri gösterdiği bölgelere (reseptörlere) bağlanarak aldosteron gibi etki gösterir. Yani insan bōbreği gerçekte fazla aldosteron olmadığı halde vücuttaki kortizolün fazlasını sanki aldosteronmuş gibi algılar. Bu nedenle meyan kökü pseudo yani yalancı aldosteron yüksekliğine neden olur. Bu hastalarda, düşük düzeylerde aldosteron olmasına karşın, hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz gözlenir. Birkaç seferlik meyan kökü alımı sonucu bu değişiklikler fazla beklenmez, 6 ay süresince düzenli olarak her gün alındığında tansiyonda artış meydana geldiği bilinmektedir. Nadir olarak daha kısa süreli alım sonrasında da bu değişikliklerin görülebileceği tespit edilmiştir<sup>5,6,7,8</sup>.

## Gereç ve Yöntem

>Ocak 2011 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında kliniğimizde sekonder hipertansiyon ön tanısıyla yatırılıp, takip ve tedavisi yapılan, etyolojisinde meyan kökü kullanımının tespit edildiği 5 vaka (2 kadın, 3 erkek) çalışmaya alınmıştır. Sekonder hipertansiyon nedeniyle takip edilen hastalarda, ayrıca hipokalemi, renal sodyum tutulumu, renin aktivitesinin baskılanması ve metabolik alkaloz tespit edilmesi üzerine hastalarda meyan kökü kullanımı sorgulanmıştır. Hipertansiyon nedeninin meyan kökü (likoris) kullanımına bağlandığı 5 vaka değerlendirilmeye alınmıştır. Hastalara ait veriler hastane kayıtlarımızdan ve endokrinoloji kliniğimizin dosyalama sisteminden alınarak kaydedildi. Hastaların başvuru şikayetleri, elektrolit düzeyleri, asit-baz dengesi durumları (kan gazı ile), tedavi öncesi plazma renin-aldosteron düzeyleri, sūrenal görüntüleme sonuçları (sūrenal bilgisayarlı tomografi), tedavi öncesi ve sonrası hipertansiyon düzeylerine bakıldı ve kaydedildi.

## Bulgular

Hastaların 2’si kadın 3’ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 54,20 ± 17,29 yıl idi. Hastaların tümü hastaneye gelmeden önce antihipertansif tedavi almıyordu. Hastaların tümünde çekilen sūrenal görüntüleme (sūrenal bilgisayarlı tomografi) normal olarak raporlandı. Hastaların tümünde serum aldosteron -renin ve potasyum düzeyleri normalin altında saptandı.

Kan gazlarında metabolik alkaloz saptandı. Hastaların tümünde en az 6 ayı aşkın süredir likoris kullanım öyküsü mevcuttu. Tedavi öncesi hastaların ortalama tansiyon düzeyleri: 192/106 mm/hg, tedavi sonrası:128/78 mm/hg olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ortalama potasyum düzeyleri:  $2,6 \pm 0,44$  mg/dl olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ortalama plazma renin aktivitesi düzeyleri:  $0,59 \pm 0,17$  ng/ml/saat, aldosteron oranı düzeyleri:  $5,14 \pm 1,19$  ng/dl, aldosteron renin oranı düzeyleri:  $9,14 \pm 3,3$  olarak hesaplandı. Tedavi sonrası ortalama plazma renin aktivitesi düzeyleri:  $2,2 \pm 0,25$  ng/ml/saat, aldosteron oranı düzeyleri:  $5,14 \pm 1,19$  ng/dl, aldosteron renin oranı düzeyleri:  $14,64 \pm 4,48$  olarak hesaplandı (tablo 1).

### Tartışma

Endokrin hipertansiyon nedenleri arasında mineralokortikoid aşırı sendromları vardır. Çoğunlukla tek gen ve kazanılmış hastalıklardır. Bu grup genellikle doğrudan ya da dolaylı hormonal arabulucular yoluyla böbrekte distal tübüllerde ve toplayıcı

kanallarda aşırı aktif amilorid duyarlı epitel sodyum kanallarından mineralokortikoid reseptör aktivasyonu ile hipertansiyona neden olurlar. Mineralokortikoid aşırı glukokortikoid reseptör geni (Chrousos sendromu), endojen hiperkortizolizm (Cushing sendromu), inaktive mutasyonlar nedeniyle 11 beta-hidroksilaz ve 17 alfa-hidroksilaz genlerin mutasyonları sonucu gelişen konjenital adrenal hiperplazi (KAH), 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 geni (belirgin mineralokortikoid fazlalığı) veya meyan kökü / karbenoksolon alımı, epitel sodyum kanalı genlerin mutasyonu (Liddle sendromu), mineralokortikoid reseptör geni mutasyonları (Geller sendromu) neden olur (9,10). Bizim makalemizde; hastalarda meyan kökü gibi likoris içeren içeceğin uzun süre kullanımı (en az 1 yıl) öyküsü olup, hipertansiyon, hipokalemi, renal sodyum tutulumu, renin ve aldosteron düzeylerinde baskılanma ve metabolik alkaloz tespit edilmiştir. Mevcut bulgular doğrultusunda yakarıda anlatılan hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmıştır.

	1.OLGU	2.OLGU	3.OLGU	4.OLGU	5.OLGU
Başvuru şikayeti	Halsizlik, kas ağrıları	Bacaklarda güçsüzlük	Halsizlik, baş ağrısı	Halsizlik, baş ağrısı	Kas ağrıları, baş ağrısı
Yaş, cinsiyet	61, erkek	61, erkek	55, erkek	71, kadın	26, kadın
Labaratuvar bulguları	K:2.7, Na:146 PH:7,48 HCO3:27,2 PCO2:37,7	K:3.1 Na:141 PH:7.45 HCO3:29.5 PCO2:42.4	K:2.9, Na:143 PH:7.47 HCO3:31.7 PCO2:44.7	K:2.01 Na:144 PH:7.55 HCO3:39.3 PCO2:45.9	K:2.3 Na:143 PH:7.45 HCO3:27.3 PCO2:36,4
Plazma renin aktivitesi	Tedavi öncesi: 0.45 ng/ml Tedavi sonrası: 2.1 ng/ml	Tedavi öncesi: 0.76 ng/ml Tedavi sonrası: 2.3ng/ml	Tedavi öncesi: 0.56 ng/ml Tedavi sonrası: 1.9 ng/ml	Tedavi öncesi: 0.41 ng/ml Tedavi sonrası: 2.6 ng/ml	Tedavi öncesi: 0.8 ng/ml Tedavi sonrası: 2.2 ng/ml
Plazma aldosteronu	Tedavi öncesi: 6.56 ng/dl Tedavi sonrası: 13.12 ng/dl	Tedavi öncesi: 4.3 ng/dl Tedavi sonrası: 18.16 ng/ml	Tedavi öncesi: 5.44 ng/dl Tedavi sonrası: 11. 82 ng/dl	Tedavi öncesi: 3.6 ng/dl Tedavi sonrası: 9.7 ng/dl	Tedavi öncesi: 5.8 ng/dl Tedavi sonrası: 20.41 ng/dl
Aldosteron/PRA	14.5	5.6	9.7	8.7	7.2
Sürrenal görüntüleme(BT)	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipertan-siyon	Tedavi öncesi: 190/110mm Hg Tedavisonrası:130/80 mm Hg	Tedavi öncesi: 210/120mm Hg Tedavisonrası:130/70 mm Hg	Tedavi öncesi: 180/100mm Hg Tedavisonrası:140/90 mm Hg	Tedavi öncesi: 210/110mm Hg Tedavisonrası:130/80 mm Hg	Tedavi öncesi: 170/90 mm Hg Tedavisonrası:110/70 mm Hg
Meyan kökü kullanma süresi	4 yıl	3 yıl	6 yıl	6 yıl	1 yıl

Bartter ve Gitelman sendromları, otosomal resesif geçişli, idrarda potasyum kaybı, hipokalemi, metabolik asidoz, hiperreninemi ve hiperaldosteronizm ve normal kan basıncı ile karakterize hastalıklardır. Bartter sendromunda, henle kulunun çıkan kolunda ve kolektor kanallardaki transporter mekanizmasının genetik defektine bağlı olarak sodyum klorür geri emilimi bozulmuştur. Gitelman sendromunda ise distal kıvrımlı tubulusta transport defekti mevcuttur. Bu hastalıktaki tuz kaybı, Bartter sendromuna göre daha hafiftir<sup>11</sup>. Bizim vakalarımızda bu sendromlardan farklı olarak renin ve aldosteron düzeyleri düşük, tansiyon düzeyleri yüksek saptandı.

Hipokalemiye hipertansiyon ve metabolik alkaloz eşlik ediyor. Klasik olarak başta hiperreninematik bir durum (renal arter darlığı veya primer hiperaldosteronizm) düşünülür. Vakalarımızda renin düzeyleri düşük saptandı.

Psödohipoaldosteronizm otozomal resesif (OR) ve dominant (OD) geçiş gösteren tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı tipi ve farklı klinik bulguları olan, nadir görülen endokrin bir patolojidir. Hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekir<sup>12</sup>. Vakalarımızda sodyum düzeyleri normal, potasyum düşük, ve metabolik alkaloz tespit edildi.

İzole hipoadosteronizm; en önemli nedeni renin sekresyonundaki bozukluktur. Diabet, hipertansiyon, gut ve analjezik nefropatisi gibi renal interstisyumda hasara yol açan hastalıklar juxtaglomerüller aparatusun renin üretimini baskılayabilirler. Bu olgularda hiperkalemik, hiperkloremik metabolik asidoz (Tip IV RTA) tablosu da mevcuttur.<sup>13,14</sup>. Bizim vakalarımızda hipokalemik metabolik alkaloz tespit edildi.

Gastrointestinal kayıplar, potasyum alım azlığı, aşırı terleme, ağır yanıklar başlıca hipopotasemi yapan nedenler olup, bu nedenle gelen vakaların hemen hepsinde tansiyon arteryel düşük saptanmaktadır. Bizim hastalarımızda mevcut patolojiler saptanmamış olup tansiyon düzeyleri çok yüksek saptanmıştı.

Mineralokortikoid aşırı sendromlarının çoğu diyetle tuz alımı kısıtlanarak tedaviye başlanır. Vakaların çoğu diyetle düzelirler. Tablosu daha ağır olan vakalara, deksametazon / hidrokortizon dahil olmak üzere özel terapiler (KAH), spironolakton

/ eplerenon (AME), epitel sodyum kanal inhibitörleri amilorid / triamteren (Liddle ve Gordon sendromu) verilebilir (9,10). Bizim vakaların hepsine tuzdan fakir diyet verildi. Fakat vakalarımızın hepsinin tansiyon düzeylerinin çok yüksek (ortalama: 192/106 mm/hg), potasyum değerlerinin çok düşük (ortalama: 2,6 mg/dl) olması üzerine hastalarımıza hastanede yattığı dönem içerisinde spironolakton 1\*100 mg ve potasyum desteği verilmiştir. Spironolakton tedavisine hastanede yaklaşık 7 gün süreyle devam edilmiştir. Hastaların tümünün tansiyonları kontrol altına alınmış, potasyum düzeyleri normale getirilmiştir. Hastalardan 4'ü ilaçsız olarak taburcu edilmiş. Sadece bir vakada spironolakton kesilmesi sonrası tansiyonlarının orta düzeyde yüksek (150/90 mm/hg) seyretmesi üzerine antihipertansif tedavi olarak spironolakton 1\*100 mg dozda devam edilerek kontrole gelmek üzere taburcu edilmiştir.

Meyan kökü şurubu veya şerbeti bazı yörelerimizde günlük içecek olarak yaygın bir şekilde tüketilmektedir. Bunun ötesinde kolanin hammaddelerinden birisi olduğundan tüm dünyada yaygın olarak tüketildiğini iddia etmek yanlış olmayacaktır. Olgularımızdan en küçük yaşta olanı (26 yaş), diğer 4 olgumuzdan farklı olarak meyan kökü şerbeti ile birlikte aşırı kola tüketimi (günlük 1-2 litre) anemnezi alındı. Bu tüketim durumunun da likoris tablosunu daha da ağırlaştırdığı düşünüldü.

Sonuç olarak; alternatif tıpta pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan, yaygın olarak içilen ve birçok içeceğin hammaddesinde yerini almış olan meyan kökünün uzun süreli ve sık aralıklarla içilmesi sonucu; yapısında bulunan Glycyrrhizin isimli madde ile, 11 betahidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek hipertansiyon ve hipopotasemiye neden olur. Özellikle ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, hipopotasemi ile giden metabolik hastalığı olanlarda kullanım süresi ve sıklığı noktasında bireylerin daha dikkatli olmaları gerekmektedir. Klinik özellikleri mineralokortikoid fazlalığı ile uyumlu olan hastalar (hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz) araştırılırken nadir karşılaşılan bir durum olan meyan kökü şerbeti kullanımı da sorgulanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Baytop, T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3255 Eczacılık Fakültesi No: 40 Saral Matbaacılık. 1984; 40: 50-70.
2. Tanker N, Koyuncu M ve Coşkun M. Farmasotik Botanik Ders Kitabı. Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yayınları. 1998; 70 : 150 - 170
3. Karamanoğlu K. Farmasotik Botanik. Eczacılık Fak. Yayınları. 1973; 24 :10-30.
4. [Http://www.elifguveloglu.com/component/content/article/Licorice root.](http://www.elifguveloglu.com/component/content/article/Licorice%20root)
5. Bernardi M et al. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. Life Sciences 55(11):863-872, 1994.
6. Nair S, Shoeneman MJ. Index of suspicion Case 1.Diagnosis:hypokalemia in association with metabolic alkalosis *Pediatr Rev* 22(2):67-71 2001.
7. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis *J Nephrol* 19 Suppl 9: S86-96 2006.
8. Bahçeci M. Turkish journal of endocrinology and metabolism may 2013
9. *Horm Metab Res.* 2012 Nov;44(12):867-78. doi: 10.1055/s-0032-1321851. Epub 2012 Aug 29.
10. Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS, Koch CA. Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA.
11. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Eng J Med* 1999; 340: 1177-87.
12. Belot A, Ranchin B, Fichtner C, et al. Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1636-1641.
13. Biglieri EG, Kater CE. Mineralocorticoids. In: Greenspan FS (ed). *Basic and Clinical Endocrinology*. Prentice Hall, Appleton and Lange, 1991: 374-378.
14. Williams GH. Hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Eng J Med* 1986; 314(16): 1041-1042.