



DERLEME / REVIEW

Kilo vermede kullanılan bitkisel ürünlerin ve diyet takviyelerinin hepatotoksik etkileri

Hepatotoxic effects of herbal products and dietary supplements used in weight loss

Başak Çolak¹, Safiye Özcan¹, Hikmet Akkız²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Herbal treatment methods, which have been applied by all societies around the world for thousands of years, are still being used today. Arising from this deep-rooted understanding, the perception that herbal products are completely natural and healing, causes these products to be described as safe and to be used outside of medical doctor control. Although the use of herbal products, primarily for weight loss, has increased its popularity dramatically, its potential life-threatening side effects are overlooked by millions of people. These products, which are also increasingly accessible in Turkey, are preferred as a fat burning tool because they stimulate lipolysis and inhibit lipogenesis. The ingredients of these products, which can easily find a place in the market due to their "herbal" formula, are not as innocent as they seem. They contain plants such as Malabar tamarind (Garcinia Gambocia), Green tea (Camellia Sinensis), Wall germander (Teucrium Chamaedrys), Ma huang (Ephedra Sinica) which can cause many side effects, especially acute liver damage and hepatotoxicity. This review article considers the underlying mechanism of hepatotoxicity associated with herbal products and dietary supplements.

Keywords: Herbal products, dietary supplements, hepatotoxicity, weight loss

Öz

Binlerce yıldır dünya genelinde tüm toplumların başvurduğu bitkisel tedavi yöntemleri günümüzde hala kullanılmaya devam etmektedir. Bu köklü anlayıştan doğan, bitkisel ürünlerin tamamen doğal ve şifalı olduğu algısı, bu ürünlerin güvenilir olarak nitelendirilmesine ve hekim kontrolü dışında kullanılmasına yol açmaktadır. Bitkisel ürünlerin başlıca kilo verme amacıyla kullanılması, popülaritesini ciddi oranda artırsa da yaşamı tehdit eden potansiyel yan etkileri milyonlarca insan tarafından göz ardı ediliyor. Türkiye’de de erişimi giderek kolaylaşan bu ürünler, lipolizi stimüle ve lipogenezi inhibe etmesi nedeniyle bir yağ yakma aracı olarak tercih ediliyor. Formüllerinin "bitkisel" olmasıyla piyasada kendine kolayca yer bulabilen bu ürünlerin içerikleri sanıldığı kadar masum değil. İçerdikleri; Malabar demirhindi (Garcinia Gambocia), Yeşil çay (Camellia Sinensis), Dalak otu (Teucrium Chamaedrys), Ma huang (Ephedra Sinica) gibi bitkiler, akut karaciğer hasarı ve hepatotoksisite başta olmak üzere birçok yan etkiye neden olabiliyor. Bu derleme makale, bitkisel ürün ve diyet takviyeleriyle ilişkin olarak ortaya çıkan hepatotoksisitenin altında yatan mekanizmayı ele alıyor.

Anahtar kelimeler: Bitkisel ürünler, diyet takviyeleri, hepatotoksisite, kilo verme

GİRİŞ

Günümüzde dramatik olarak artan Batı tipi beslenme alışkanlıkları sonucu insidansı yükselen obezite ve insanların kısa sürede fazla kilo verme beklentisi, piyasada bu beklentiyi karşılayabileceğini vaadeden bitkisel ürünlerin kullanımını ciddi oranda artırıyor.

Kilo verme amacıyla bitkisel ürünlere gösterilen ilgi artsa da pek çok bitkisel ürünün verimine ve güvenilirliğine dair yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Bu ürünlerin doğal olduğu için toksin içermediği, yan etkilerinin olmadığı ve uzun süreli kullanıma müsait olduğu algısı yanıltıcıdır¹. Bu algı, sağlık okuryazarlığı düşük toplumlarda tehlikeli durumlara yol açabilir. Bitkisel ürünler içeriklerinde birçok bileşen barındırır, bu bileşenlerin bilinmeyen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Safiye Özcan, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, E-mail: ozcansafiye01@gmail.com, sozcan@student.cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

özellikleri çeşitli yan etkilere sebep olabilir¹. Bitkisel ürünlerin sebep olduğu yan etkiler; ürünün kontaminasyonu, bileşenlerinin değişimi, uygun olmayan koşullarda işlenmesi, hazırlanması veya saklanması kaynaklanabilir¹. Ürünlerin yeterli bir kılavuz olmaksızın kullanımı; hepatotoksisiteye, akut karaciğer yetmezliğine, fulminan karaciğer yetmezliğine, kronik karaciğer hastalığında klinik tabloda bozulmaya, karaciğer hasarına ve ölüme yol açabilir.

Paracelsus'un "Tüm maddeler zehirdir; doğru doz bir zehri ilaçtan ayırır." sözü 16. yüzyıldan günümüze, terapötik olan ve olmayan ilaçların artmasıyla daha da geçerli hale gelmiştir². Dolayısıyla bitkisel ürünlerin ve diyet takviyelerinin toksisitesi, doza bağlı kantitatif bir kavramdır diyebiliriz². Aynı zamanda bu ürünlerin kullanım süresi de toksisitenin ortaya çıkmasında önem taşır¹. Örneğin yeşil çayın yüksek doz ve uzun süreli kullanımında hepatotoksisite vakaları gözlenmiştir¹.

Söz konusu ürünlerin, sosyal medya üzerinden tanıtımlarının arttığını ve insanların günlük hayatının bir parçası haline geldiğini gözlemledik. Bu makaleyi yazma amacımız halk sağlığını ciddi ölçüde tehdit ettiğini düşündüğümüz bu ürünlere karşı insanları ve bizim gibi tıp öğrencilerini bilinçlendirmek ve durumun ciddiyetini gözler önüne sermektir.

HEPATOTOKSİSİTE

Karaciğer, ilaç metabolizmasının ve detoksifikasyonun önemli bir kısmını üstlenir². Dolayısıyla dışarıdan alınan ilaç ve kimyasalların yaratabileceği hasarlara açıktır². Meydana gelen hasarlar; direkt toksisite, ksenobiyotik bir maddenin karaciğerde aktif bir toksine dönüşmesi veya immün mekanizmalar sebebiyle oluşabilir².

Karaciğerin ana fonksiyonlarından biri olan detoksifikasyon, vücuda giren ksenobiyotiklerin suda çözünür ürünler oluşturmak amacıyla metabolize edilmesi ve bu sayede vücuttan atılması işlemidir. Söz konusu ksenobiyotikler; çevreden sindirim, solunum ve cilt teması yoluyla vücut tarafından emilebilen ekzojen kimyasallardır². Ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu iki aşamalıdır². Faz 1'de ksenobiyotikler hidroliz, oksidasyon veya redüksiyon gibi reaksiyonlara uğrayabilir². Bu reaksiyonların ürünleri Faz 2'de glukuronidasyon, sülfatlama, metilasyon ve glutatyon (GSH) ile konjugasyon reaksiyonları yoluyla suda çözünür bileşikler halinde metabolize edilir ve suda çözünür bileşikler kolayca organizmadan atılır². Ancak bazı ajanlar vücuda girdiklerinde modifiye edilmez ve ajanın aktivasyonu toksik olan reaktif metabolitlerin oluşmasıyla sonuçlanabilir².

..

Tablo 1. Bitkisel hepatotoksisitenin patogenetik olgu sınıflandırılması³.

Tanım	Zorunlu Kriterler
İdiyosinkratik (Öngörülemez) Form	Dozdan bağımsız Uzun ve değişken latent evre Düşük insidanslı Deneysel tekrarlanabilirliği yok
Metabolik Tıp	Maruz kalma süresi: 1 haftadan 12 aya kadar değişir. Nadiren düşük doza dahi bağımlılık Hipersensitif özelliklerin yoksunluğu Tekrarlanan maruziyete gecikmiş yanıt (haftalar)
İmmünolojik Tıp	Maruz kalma süresi: 1 ile 5 hafta arasında değişir. Hipersensitif özelliklerin varlığı 1 veya 2 dozla tekrarlanan maruziyete hızlı yanıt
İntrensek (Öngörülebilir) Form	Açıkça doza bağımlı Kısa ve tutarlı latent evre Yüksek insidanslı Deneysel tekrarlanabilirliği var

Reaktif metabolitlerin oluşmasından sitokrom P-450 sistemi sorumludur². Tüm organlarda bulunan P-450 sistemi, aktivasyonunun büyük çoğunluğunu karaciğerin endoplazmik retikulumunda gösterir ve

Faz 1 reaksiyonlarında bulunan en önemli hücresel enzim sistemidir². Bu sistem ksenobiyotikleri detoksifiye edebilmesinin yanında ksenobiyotikleri, hepatotoksisiteye neden olan aktif metabolitlerine

dönüştürebilen tepkimeleri de katalize eder². Her iki durumda da bu tepkimelerin bir yan ürünü olarak hücre hasarına sebep olabilecek reaktif oksijen türevleri (ROT) ortaya çıkabilir². Reaktif metabolitler ise hücrel moleküller (enzimler, reseptörler, membranlar, DNA) üzerinde değişikliklere yol açar². Moleküler ve hücrel onarım gerçekleşmediği takdirde bu değişiklikler toksisiteye sebep olur²

[Frenzel, C., Teschke, R. *Herbal hepatotoxicity: clinical characteristics and listing compilation*. International Journal of Molecular Sciences. 2016; 17: 588'den çeviri yapılmıştır.]

Karaciğerde ciddi hasara yol açabilen toksisite, öngörülebilir (intrensek) veya öngörülemez (idiyosinkratik) şekilde ortaya çıkar (Tablo 1) ². İntrensek ilaç ya da toksin reaksiyonları, bu ilaç ya da toksinlere maruz kalan her bireye doza bağlı olarak etki eder². İdiyosinkratik reaksiyonlar ise bireyin, bir antijenik uyarıya immün cevap oluşturma eğilimine ya da ksenobiyotığın metabolize edilme hızına bağlı olarak meydana gelir². Her iki hasar tipi de aniden gelişebilir veya görülmesi haftalar hatta aylar sürebilir²

Hepatotoksisite tanısı konulurken birtakım laboratuvar testlerinden yardım alınır. Serum enzim düzeylerinin yükselmesi karaciğer toksisitesinin hassas biyobelirtecidir⁴. Laboratuvar testleri incelenirken alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (γ -GGTP), serumdaki laktat dehidro-genaz (LDH) gibi çeşitli karaciğer enzimlerinin ve serum lipid profilinin [kolesterol, trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)] saptanması, karaciğer hasarını tespit etmek için karaciğerin fonksiyonel durumunu anlamaya yardımcı olur⁴. Toplam serum bilirubininin, idrar bilirubin seviyesinin ve safra asidinin ölçülmesi de karaciğerin ilaç ya da ksenobiyotikleri metabolize etme kapasitesini değerlendirmek için yararlı parametrelerdir⁴. Transaminaz yüksekliği ile birlikte bilirubin seviyesinin iki katından fazla artış göstermesi, bir başka hepatotoksisite belirteçidir⁴. Karaciğer fonksiyonlarının diğer hassas biyobelirteçleri ise albümin konsantrasyonu, toplam protein ve protrombin zamanıdır⁴.

İlaç ya da toksinlerin sebep olduğu karaciğer hasarı tanısı konulurken iki ayrı grafik izlenir². İlk olarak ilaç ya da toksin maruziyeti ile karaciğer hasarı arasındaki

ilişkiye ve bununla birlikte ajanın uzaklaştırılmasıyla iyileşme (genellikle) arasındaki zamansal değişime bakılır². Bu değişimler incelenirken diğer potansiyel nedenlerin dışarıda tutulmasıyla tanı konulur².

Ortaya çıkan karaciğer hasarı tanısının bitkisel üründen mi yoksa doğrudan bitkiden mi kaynaklandığını anlayabilmek için spesifik hasar algoritmasına ve erken toksisite belirteçlerine bakılır⁵. Spesifik hasar algoritması olan Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM), bitki ya da ilaç kaynaklı karaciğer hasarının nedensellik ilkesinin incelenmesinde kullanılan en yaygın metoddur⁵.

Bitkisel ürünlerin birçoğu için istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması bu ürünlerin güvenliği açısından endişeye yol açmıştır⁵. Bitkisel diyet takviyeleri; fulminant hepatik yetmezlik, akut karaciğer hasarı ve hepatotoksitenin başlıca nedenlerinden biridir⁵. Uğraklı (2017) uzmanlık tezinde “İrlanda’da yapılan prospektif bir çalışmada ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tanısı alan bireylerin %16’sında nedenin bitkisel içerikli ürünler olduğu bildirilmiştir. ABD’de yapılan kapsamlı bir çalışmada ise 2004-2013 yılları arasında ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tanısı alan 839 hastanın %15.5’inde nedenin bitkisel içerikli ürünler olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 2004 yılından 2013 yılına kadar bitkisel içerikli ürünler nedeniyle gelişen ilaç kaynaklı karaciğer hasarı oranı %7’den %20’ye çıkmıştır. Asya’da ise bu oran daha yüksektir. Kore’de yapılan prospektif bir çalışmada bitkisel içerikli ürünlerin ilaç kaynaklı karaciğer hasarlarının %62.5’ini oluşturduğu bildirilmiştir.” (s. 24) diyerek dünya genelinde bitkisel ürünlerin ilaç kaynaklı karaciğer hasarının önemli bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir⁶.

İLİŞKİLİ ZAYIFLATICI BİTKİSEL ÜRÜNLER VE DİYET TAKVİYELERİ

İnsanların kilo verme sürecini hızlandırmak ve kolaylaştırmak için başvurdukları bitkisel yöntemler, ani ya da zamanla gelişen hepatotoksisite tabloları olarak karşımıza çıkabiliyor. Literatürde ölümle sonuçlanan vakaların artması bu konuda alınması gereken önlemlerin ciddiyetini ortaya koyuyor.

Yazının devamında; dünyanın her yanında kilo verme amacıyla tüketimi yaygın olan Hydroxycut, Herbalife gibi bitkisel ilaç ve bu ilaçların formüllerinde bulunan *Garcinia cambogia* (Malabar demirhindi), *Camellia Sinensis* (Yeşil çay), *Teucrium Chamaedrys* (Dalak otu), *Ephedra Sinica* (Ma huang) gibi bitkisel içeriklerin

hepatotoksisite başta olmak üzere karaciğer hasarları ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

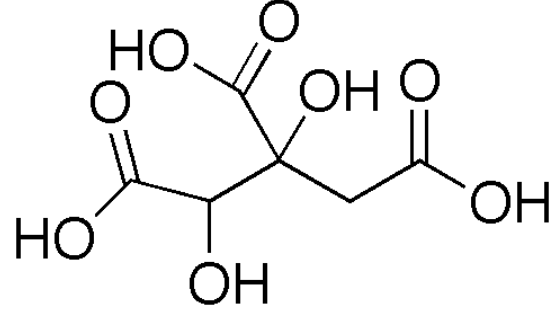
Garcinia Cambogia (Malabar Demirhindi)

Garcinia cambogia (GC); Güneydoğu Asya ve Afrika'da yetişen, kabuğunda hidrosisitik asit (HCA) bulunduran tropikal bir meyvedir⁷. HCA, glikojen depolamada ve yağ asidi biyosentezinde görevli adenozin trifosfat (ATP) sitrat liyaz enzimini inhibe eder⁷. Bu aktif bileşen; yağ asidi, kolesterol ve trigliserit sentezinde anahtar rol oynayan, sitratın asetil-koenzim A'ya dönüşüm sürecinin de katalizörüdür⁸. GC özü ve HCA'nın, serotonin seviyelerini düzenleyerek tokluğu artırması, lipogenezi azaltması ve yağ oksidasyonunu artırıyor olmasının kilo kaybına neden olduğu öne sürülmektedir.⁸ Bu nedenle kilo verme ürünlerinin içinde sıkça GC/HCA'ya rastlanır⁷.

HCA'nın güvenilirliğinin düşük olduğuna ve kilo kaybı kontrolündeki veriminin zayıf araştırıldığına dair çeşitli bakış açıları vardır⁹. Potansiyel sağlık riski oluşturup oluşturmadığına dair tartışmalar sürse de yapılan hayvan deneyleri GC'nin; oksidatif stres, inflamasyon ve hepatik fibroze sebep olduğunu göstermiştir⁷. Bunların yanı sıra hepatik kollajen birikimi ve lipid peroksidasyonunu da indüklediği görülmüştür⁷.

Crescioli ve arkadaşları (2018), GC'nin kilo kontrolünde kullanımı ve güvenilirliğine dair Ocak 2000 ve Ekim 2017 arasında yayınlanmış 24 olgu sunumu ve 8 olgu serisi incelemişlerdir⁹. Bu 32 çalışmadan 17'sinde, GC diyet takviyeleri veya GC saf özü tüketen 50 hasta gözlemlenmiştir⁹. Bu hastalarda akut karaciğer hasarı, karaciğer yetmezliği ve hepatotoksisite vakaları tespit edilmiştir⁹. (s. 860)

Italian Surveillance System of Natural Health Products bünyesinde Italian National Institute of Health (İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından koordine edilen ve 2002'de kurulan, uzmanlardan oluşan multidisipliner bir grup; GC içeren diyet takviyelerinin özellikle akut hepatotoksisiteye bağlı ve acil servise gelen yan etkilerini raporlamaya başlamıştır⁹. Nisan 2002'den Aralık 2017'ye kadarki süreçte toplam 1510 vaka raporlanmıştır⁹. Bunlardan 14 tanesi GC'ye bağlı kilo verme ürünlerinin ortaya çıkardığı yan etkilerdir ve gözlemlenen yan etkilerin 6'sı da akut karaciğer toksisite vakasıdır⁹. Yapılan çalışmalar birçok kez HCA'nın hepatotoksisiteye neden olduğunu gösterse de altında yatan mekanizma tamamen açıklanamamıştır⁹.



Şekil 1. Hidrosisitik Asit (1,2-Dihidroksipropan-1,2,3-trikarboksilik asit), (C₆H₈O₈)

Camellia Sinensis (Yeşil Çay)

Yeşil çay; termojenez, yağ oksidasyonu ve lipid atılımı gibi farklı mekanizmalar yoluyla enerji tüketimini artırarak adipogenezi inhibe etme yeteneğine sahiptir¹⁰. Bu sebeple kilo kaybı için en yaygın kullanılan bitkilerden biridir¹⁰. Yeşil çay; oksitlenmemiş, kısmen oksitlenmiş ya da tam oksidasyon işleminden geçmiş siyah çay gibi çeşitli formlarda pazarlanmaktadır¹⁰. Bu formların tümü yüksek miktarda kateşin ve gallik asit içerir¹⁰. Kateşinler tarafından uyarılan ve mitokondriyal membran potansiyelini etkileyen reaktif oksijen türlerinin oluşumunun, hepatotoksisitenin altında yatan mekanizmanın bir parçası olduğu görülmüştür¹¹.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), diyet takviyeleriyle alınan yeşil çay kateşinlerinin güvenliğini değerlendirdiğinde, çok sayıda tüketiciye kıyasla son derece düşük vaka sayısı karşılaştı¹¹. Bu kıyaslamayı göz önüne aldığında, yeşil çay infüzyonları gibi içeceklerle kateşin alımının normalde güvenli olduğu sonucuna vardı¹¹. Ancak, 800 mg/gün üzerindeki dozlarda uzun süreli kateşin alımının, hepatotoksisitenin bilinen bir biyobelirteci olan serum transaminazlarının artışıyla ilişkili olduğunu gösterdi¹¹.

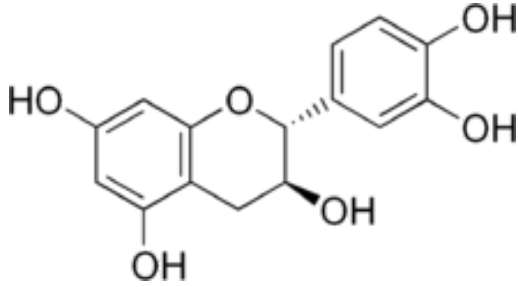
Mancak Karakuş ve Küçükboyacı (2020), yeşil çay ekstralarının yüksek dozda kullanılmasının hepatotoksisite ile ilişkisini inceleyen klinik çalışmalara bakmışlardır. Bu çalışmalar, hepatotoksisitenin karaciğer enzimlerinin düzeylerindeki değişiklikler şeklinde tespit edildiğini göstermiştir (Tablo 2) (s.234)¹². Ayrıca çeşitli yeşil çay ürünlerinin kullanımına bağlı olarak 1999 yılından itibaren akut karaciğer yetersizliğini de içeren bazı hepatotoksisite raporları yayınlanmıştır¹³.

Tablo 2. Yeşil çayın ekstre şeklinde kullanıldığı klinik çalışmalara ait bilgiler¹²

Hasta Bilgisi	Tek seferde kullanım miktarı	Kullanım sıklığı, şekli ve süresi	EGCG/gün	Karaciğer bulguları	Kaynaklar
Prostat kanseri olan 24 erkek hasta, BKİ ortalama 26.9 ± 3.4	4 kapsül (800 mg EGCG)	1x/gün Yemekle birlikte (her sabah) 3-6 hafta	800 mg	Hafif ALT yükselmesi (%4)	Nguyen ve ark., 2012
71 fazla kilolu veya obez kadın, BKİ 27,2-31,8	1 veya 2 kapsül (200 mg veya 400 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 2 ay	800 mg (en yüksek doz)	Normal sınırlarda hafif, anlamlı ALT yükselmesi	Wu ve ark., 2012
Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazisi olan 41 kadın, vücut ağırlığı 40-121 kg	4 kapsül (800 mg EGCG)	1x/gün Yemekle birlikte 4 ay	800 mg	4 hastada AST yükselmesi ve 1 hastada ciddi olmak üzere 5 hastada ALT yükselmesi	Garcia ve ark., 2014
Kronik lenfositik lösemili 42 hasta,	5 veya 10 kapsül (1000 mg veya 2000 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	7 gün 2000 mg daha sonra 4000 mg	13 hastada hafif, 6 hastada orta ve 1 hastada ciddi transaminüt	Shanafelt ve ark., 2013
Barrett özofagusu olan 33 hasta (10 kadın/23 erkek)	1 veya 3 kapsül (200, 400 veya 600 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	1200 mg	Çalışma, yan etkiler nedeniyle erken sonlanmıştır 2 hastada kalıcı hafif ALT yükselmesi (1200 mg grubunda)	Joe ve ark., 2015
Meme kanseri olan 30 kadın, BKİ 21.1-40.7	2 veya 4 kapsül (400, 600 veya 800 mg)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	1600 mg	2 hastada hafif transaminüt, 1 hastada ciddi ALT yükselmesi, hafif alkalin fosfataz yükselmesi	Crew ve ark., 2012
Multipl sklerozu olan 7 hasta (5kadın/2erkek),	2 kapsül (400 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 1 yıl	800 mg	Çalışma, yan etkiler nedeniyle erken sonlanmıştır. 4 hastada hafif seviyede anormal karaciğer enzimi, 1 hastada çok ciddi seviyede anormal karaciğer fonksiyonu	Lovera ve ark., 2015
27 sağlıklı erkek	1 kapsül (200 mg, 400 mg veya 800 mg EGCG)	1x/gün Aç 10 gün	800 mg (en yüksek doz)	800 mg grubunda 1 hastada hafif ve geri dönüşümlü ALT yükselmesi	Ullmann ve ark., 2004
39 obez kadın	1 kapsül yeşil çay ekstresi	3x/gün Yemekten 30 dakika sonra 12 hafta	856.8 mg	Normal sınırlarda, anlamlı ALT yükselmesi	Chen ve ark., 2016

Aşırı kilolu 70 hasta (7 erkek/63 kadın), BKİ 25-32	2 kapsül [her bir kapsül 375 mg, % 25 kateşinle (EGCG) standardize edilmiş % 80 etanollü kuru ekstre]	2x/gün Belirtilmemiş 12 hafta	1080 mg	1 hastada transaminaz yükselmesi	Chantre ve Lairon, 2002
538 menopoz sonrası meme kanseri için risk altında olan kadın (meme yoğunluğuna bağlı olarak), ortalama BKİ 25.2 ± 3.7	2 kapsül [her bir kapsül 375 mg, % 25 EGCG ile standardize edilmiş % 80 etanollü kuru ekstre]	2x/gün Yemekle birlikte 1 yıl	843 mg	Tedavi grubunda 53 hastada ALT yükselmesi insidansı: 39 hafif, 7 orta, 6 ciddi ve 1 çok ciddi ALT yükselmesi	Dostal ve ark., 2015
Servikal lezyonlu 10 kadın hasta	1 kapsül (200 mg EGCG)	1x/gün Belirtilmemiş 12 hafta	200 mg	4. haftadan sonra meydana gelen geçici anormal karaciğer fonksiyonu, tedaviye devam edilmesinin ardından 8. ve 12. haftalarda normale dönmüştür	Ahn ve ark., 2003

(ALT, Alanin aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; BKİ, Beden kitle indeksi; EGCG, Epigallokateşin gallat; HPV, Human papilloma virüsü)



Şekil 2. Kateşin [(2R,3S)-2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,4-dihidro-2H-kromen-3,5,7-triol], (C₁₅H₁₄O₆)

Yeşil çayın karaciğerde meydana getirdiği yan etkilerin kullanım dozuna, dozaj formuna ve kullanım koşullarına bağlı olduğu görülmüştür (Tablo 2)¹². Yeşil çayın kalite endişeleri ve diğer risk faktörleri dışlandığında normal miktarda (1-2 bardak/gün) tüketilmesinde herhangi bir sağlık problemine yol açmayacağı düşünülmektedir¹². Yapılan çalışmalara

göre yeşil çayın aç karnına iki aydan uzun süre ve yüksek dozda (3-4 fincan/gün üzerinde) olumsuz sonuçlar doğurduğu tespit edilmiştir (Tablo 2)¹².

Herbalife® Ürünleri

Kilo kontrolü için kullanılan ve kapsül, tablet, toz, enerji çubuğu gibi formlarda bulunan Herbalife® ürünleri, internet üzerinden ve bağımsız satıcılardan temin edilebilmektedir¹³. 60 ülkede satışı olan Herbalife® ürünleri ile ilişkili hepatotoksisite raporları, 2007 yılından itibaren çeşitli ülkelerden yayımlanmaktadır¹³.

Bazı Herbalife® ürünlerinin ana içerikleri olan yeşil çay ve aloe vera bitkilerinin zararlı etkileri bulunmuştur¹⁴. 2003 yılında Herbalife® ürünü olan Exolise'in sebep olduğu, dördü İspanya'dan, dokuzu Fransa'dan olmak üzere toplam 13 hepatotoksisite vakası raporlanmıştır¹⁴. Yeşil çay içeren Herbalife® ürünlerinde belirtilen ekstraktın miktarına dair kesin bir bilgi yoktur¹⁴. Aynı zamanda çeşitli yazarlar, aloe vera bitkisinin oral yoldan alınımıyla karaciğer hasarı

arasında ilişki olduğunu belirtmiştir¹⁴.

Herbalife® ürünlerinin üretim sürecinin ülkeden ülkeye farklılık göstermesi yani standardizasyonun olmaması, aynı zamanda içerdiği bitkisel özlerin karmaşıklığı ve değişkenliği, içeriklerinin kesin olarak bilinmemesine sebep olmaktadır¹⁴. Ayrıca, farklı ülkelerde üretilen aynı ürün bile bu sebeplerden dolayı farklı tipte karaciğer hasarına neden olabilmektedir¹⁴. Herbalife® ürünleri kaynaklı karaciğer hasarının mekanizması tamamen bilinmemektedir ancak yüksek ihtimale genetik duyarlılığın önemli bir rol oynadığı immün aracılı hepatotoksiste olduğu düşünülmektedir¹⁴.

Hydroxycut Ürünleri

Hydroxycut; kilo kaybı, yağ yakma ve vücut geliştirme için pazarlanan çok bileşenli bir besin takviyesidir¹⁵. İçerdiği krom, Garcinia cambogia özü ve Camellia sinensis çoğunlukla hepatotoksiste ile ilişkili bileşenler olarak gösterilmiştir¹⁵. Buna rağmen Hydroxycut'un akut karaciğer hasarından tam olarak sorumlu özel bileşeni tanımlanmamıştır¹⁵.

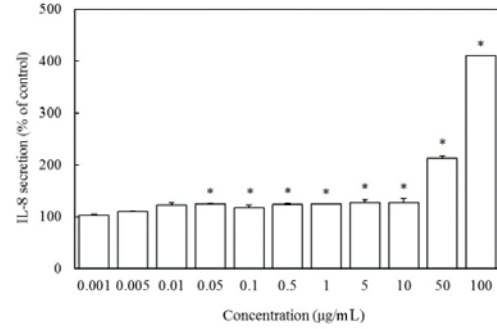
Hydroxycut formülleri, 2009 yılında yaklaşık 23 hepatotoksiste vakası ile ilişkilendirilmiştir¹⁵. Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Hydroxycut ürünlerinin kullanımına karşı bir uyarı yayınlayıp bu ürünleri piyasadan toplatmıştır¹⁵. Ancak daha sonra Hydroxycut'un birkaç yeni formülasyonu, popüler kilo verme ürünleri olarak piyasada tekrar kendine yer bulmuştur¹⁵. Ürünlerin son 10 yılda değişen formüllerine rağmen, yeni karaciğer hasarı olguları görülmeye devam etmiştir¹⁵.

Hydroxycut kaynaklı karaciğer hasarı belirtileri 2-12 hafta içinde görülmeye başlar¹⁵. Kliniğe başvurma sebepleri çoğunlukla bulantı, karın ağrısı, yorgunluk ve sarılıktır¹⁵. Hasarın baskın paterni genellikle transaminazların belirgin olarak yükselmesiyle birlikte hepatoselülerdir¹⁵. Ölüm oranı, sarılık ile başvuran vakalarda ortalama %10 olarak bildirilmiştir¹⁵. Ölümcül olmayan Hydroxycut ilişkili karaciğer hasarı vakaları ise genelde ilerlemeden 1-3 ay içinde düzelir¹⁵. Ancak bazı vakalar ölümcül olabilir ve ciddi sonuçlar doğurabilir¹⁵.

Ephedra Sinica (Ma Huang)

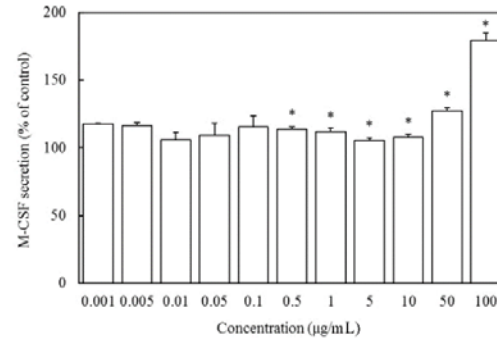
Ma huang, geleneksel bir Çin bitkisi¹³. Kilo vermeye yardımcı olarak bilinse de Ma huang içeren değişik zayıflatıcı bitkisel ürünlerle ilişkili birçok yan etki bildirilmiştir¹³. Bu yan etkiler ciddi hepatit, akut

karaciğer yetmezliği ve otoimmün hepatitin fulminan alevlenmesi gibi karaciğer hasarlarını kapsar¹³.



Şekil 3. HepG2 hücrelerinin Ma huang özü ile IL-8 salgılaması.¹⁶

Ma huang özü uygulanmış HepG2 hücrelerinin 24 saat sonra IL-8 salgısı araştırıldı. Sonuçlar kontrolün %'si olarak sunuldu. Değerler ortalama±SD (n=3) olarak temsil edilir; *p<0.05 kontrol grubuyla kıyaslandığında.



Şekil 4. HepG2 hücrelerinin Ma huang özü ile M-CSF salgılaması.¹⁶

Ma huang özü uygulanmış HepG2 hücrelerinin 24 saat sonra M-CSF salgısı araştırıldı. Sonuçlar kontrolün %'si olarak sunuldu. Değerler ortalama±SD (n=3) olarak temsil edilir; *p<0.05 kontrol grubuyla kıyaslandığında.

Ma huang'ın in vitro hepatotoksik mekanizması üzerine çalışan Kim (2019), HepG2 hücrelerine %70 etanolik Ma huang ekstraktları uygulamış ve hücre ölümünü, sitokin salgılanmasını, yağ birikiminin derecesini ölçerek araştırmıştır. Ma huang ekstraktları ile işleme tabi tutulan HepG2 hücrelerinde, hücre ölümünü yaklaşık 5-100 µg/mL konsantrasyonlarda gözlemlemiştir (p<0.05). 0.05-100 µg/mL konsantrasyonlarında inflamatuvar sitokin olan interlökin 8 (IL-8) salgılanması ve 0.5-100 µg/mL konsantrasyonlarında ise makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) salgılanmasının arttığını tespit etmiştir (p<0.05). Yaptığı laboratuvar çalışmasında

Ma huang ekstraktlarının IL-8 ve M-CSF gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyardığı ve hepatositlerde yağ birikmesine yol açarak hepatositlerin iltihaplanmasına neden olduğunu göstermiştir. Hücre ölümüne varabilecek ciddi toksisiteye sebep olan konsantrasyondan yaklaşık 10-500 kat daha düşük konsantrasyonlarda dahi hepatotoksikite gözlemlenmiştir. Bu durumda hepatik toksisitenin (hepatit) düşük bir dozda uyarılabileceğini öne sürmüştür (s. 24)¹⁶. Ayrıca sebep olduğu kardiyotoksikite vakalarından dolayı, formülünde Ma huang içeren Hydroxycut, 2004 yılında piyasadan toplatılmıştır¹⁵. Buna rağmen Ephedra sinica, halen farklı isimlerde çeşitli internet satıcıları tarafından pazarlanmaktadır.

Teucrium Chamaedrys (Dalak Otu)

Germader olarak da bilinen Dalak otu, şifalı olduğu düşünülerek eski zamanlardan beri kullanılan Akdeniz bölgesine özgü yaprak dökme küçük bir çalı bitkisidir¹⁷. Dalak otu binlerce yıldır dispepsi, hipertansiyon, gut, diabet ve obezite gibi sorunlarda kullanılmaktadır¹³. Bu özelliklerinden ötürü 1980'lerin ortalarından başlayarak bitki çayı poşetleri ve kilo kaybı için kapsül üretiminde kullanılmıştır¹⁷. Ne yazık ki, bir anı ölüm vakası dâhil olmak üzere Dalak otu bazı takviyelerle ilişkili, elliden fazla hepatotoksikite (esas olarak hepatit ve karaciğer sirozu) olgusu raporlanmıştır¹⁷. Olguların çoğunda üreticinin önerdiği dozda alınmasına rağmen 2 ay kadar sonra hepatotoksikite ortaya çıkmıştır¹³. Klinik bulguları iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, sarılık şeklinde görülmüştür ve belirgin ALT (alanin aminotransferaz) yüksekliği saptanmıştır¹³. Kullanımı bırakıldıktan sonra genelde 8 hafta içinde sarılık tablosu düzelmiştir¹³.

SONUÇ

Yapılan literatür taraması sonucunda bitkisel ürün ve ilaç ilişkili hepatotoksikite vakalarının önemli bir kısmının kilo verme amacıyla kullanılan ürünlerden kaynaklandığı görülmüştür. Bu ürünlerin bazıları ülkemizde ve dünyada hala kolayca erişilebilmekte olup halk sağlığını tehdit etmektedir. Doğal olanın zararsız olduğu düşüncesi insanları bu ürünleri kullanmaya yönlendirse de bildirilen olgu sunumları bu durumun böyle olmadığını göstermiştir.

Camellia sinensis'in (Yeşil çay) doza bağımlı intrensek formda ve Herbalife® ürünlerinin ise idiyosinkratik formun immünolojik tipinde hepatotoksikite vakaları

olduğu görülmüştür. Garcinia cambogia'nın aktif bileşeni olan HCA'nın hepatotoksik etkisi gösterilmiş olsa da mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ephedra sinica'nın (Ma huang) ise yapılan laboratuvar çalışmalarında düşük dozlarda bile hepatik toksisiteye sebep olabileceği öne sürülmüştür. Hydroxycut ürünlerinin içerdiği bazı bileşenlerin hepatotoksik etkisinin olduğu bilirse de içeriğindeki hangi bileşenin hepatotoksikiteye neden olduğu açıkça gösterilememiştir.

Hepatotoksikite vakalarının klinik bulguları; iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, sarılık, yorgunluk, bulantı vs. olarak karşımıza çıkmaktadır ve genellikle belirgin transaminaz artışı da saptanmaktadır. Germader ve Hydroxycut ürünlerinin kullanımı bıraktığında bazı hastaların karaciğer hasarı tablosu önemli ölçüde düzelme göstermektedir. Ancak literatürde ölümle sonuçlanan vakaların varlığı ve bu ürünlerin güvenilirliğinin kanıtlanmaması, kilo vermenin en doğru yolunun yaşam biçimini değiştirmek ve sağlıklı beslenmek olduğunu ortaya koymaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: BÇ, SÖ, HA; Veri toplama: BÇ, SÖ, HA; Veri analizi ve yorumlama: BÇ, SÖ, HA; Yazı taslağı: BÇ, SÖ, HA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: BÇ, SÖ, HA; Son onay ve sorumluluk: BÇ, SÖ, HA; Teknik ve malzeme desteği: BÇ, SÖ, HA; Süpervizyon: BÇ, SÖ, HA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay:

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : BÇ, SÖ, HA; DK, GSE, UK, NI, MHS, PK, NT; Data acquisition: NT, GSE, PK; Data analysis and interpretation: UK, DK; Drafting manuscript: GSE, DK, NT, UK; Critical revision of manuscript: HS, GSE, DK; Final approval and accountability: DK, UK, GSE, PK, NT, MHS, NI; Technical or material support: NT, PK; Supervision: DK, GSE, UK, NI, MHS, PK, NT; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval:

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Gümüsel B. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Ruhsatlandırılması Sempozyumu (9 Aralık 2016) Raporu, Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), Ankara, 2017;43.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji (10. Baskı) (Çeviri Eds. S Tuzlalı, M Güllüoğlu). Ostim/Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2020;301-302, 651-652.
3. Frenzel C, Teschke R. Herbal hepatotoxicity: clinical characteristics and listing compilation. International

- Journal of Molecular Sciences. 2016; 17, 588. (doi:10.3390/ijms17050588).
4. Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2013;37:118–133. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.08.015>).
 5. Bilir Ö. Zayıflama ilaçları ve bitkisel ürünlere bağlı zehirlenmeler. ATUDER Kapadokya Toksikoloji Sempozyumu (21-13 Eylül 2018), Kapadokya. (file:///C:/Users/samsung/Downloads/toyMDTfovWqa.pdf).
 6. Uğraklı M. Toksik hepatit tanısı alan hastalarda laboratuvar değerleri, karaciğer biyopsi sonuçları ve yapılan tıbbi işlemlerin retrospektif değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Konya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2017.
 7. Kothadia JP, Kaminski M, Samat H, Olivera-Martinez M. Hepatotoxicity Associated with Use of the Weight Loss Supplement *Garcinia cambogia*: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Hepatology*. 2018; Article ID 6483605, 5 pages. (<https://doi.org/10.1155/2018/648360>).
 8. Sharma A, Akagi E, Nije A, Goyal S, Arsene C, Krishnamoorthy G, Ehrinpreis M. Acute Hepatitis due to *Garcinia Cambogia* Extract, an Herbal Weight Loss Supplement. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2018; Article ID 9606171, 4 pages. (<https://doi.org/10.1155/2018/9606171>).
 9. Crescioli G, Lombardi N, Bettioli A, Marconi E, Risaliti F, Bertoni M et al. Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Internal and Emergency Medicine*. 2018; 13, 857–872. (<https://doi.org/10.1007/s11739-018-1880-4>).
 10. Alfaifi FF, Alghamdi AM, Al-omarani B, Dawaji EH, Aljabry H, Al-Gayyar MM. Comprehensive Study of Scientific Evidence and Potential Risk of Herbal Medicine Use for Body Weight Reduction in North West Saudi Arabia. *Cureus*. 2020; 12(10), e10903. (DOI 10.7759/cureus.10903).
 11. Jakopin Ž. Risks associated with fat burners: A toxicological perspective. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;123:205–224. (<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.051>).
 12. Mancak Karakuş M, Küçükboyacı N. Yeşil Çayın Hepatotoksisite Riskinin Değerlendirilmesi. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2020;45:3,229-241.
 13. Tuncer K. Bitkisel Ürünlere Bağlı Hepatotoksisite (Bölüm 2). Geleneksel alternatif ve tamamlayıcı Tıp uygulamaları, Türk Tabipleri Birliği Halk Sağlığı Kolu. Ankara, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Kasım 2017;251-271.
 14. Jurčić D, Gabrić M, Perić RT, Pršo AML, Mirat J, Včev A, Alerić I et al. Herbalife® associated severe hepatotoxicity in a previously healthy woman. *Acta Clin Croat*. 2019; 58, 771-776. (doi: 10.20471/acc.2019.58.04.26).
 15. Khetpal N, Mandzhieva B, Shahid S, Khetpal A, Jain AG. Not All Herbals are Benign: A Case of Hydroxycut-induced Acute Liver Injury. *Cureus*. 2020; 12(2), e6870. (DOI 10.7759/cureus.6870).
 16. Kim I. In vitro hepatocyte inflammation by *Ephedra sinica* extracts. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2019;51(1), 24-28. (<https://doi.org/10.9721/KJFST.2019.51.1.24>).
 17. Piccolella S, Scognamiglio M, D'Abrosca B, Esposito A, Fiorentino A, Pacifico S. Chemical Fractionation Joint to In-Mixture NMR Analysis for Avoiding the Hepatotoxicity of *Teucrium chamaedrys* L. subsp. *chamaedrys*. *Biomolecules*. 2021; 11, 690. (<https://doi.org/10.3390/biom11050690>).