

Türkiye’de Bitkisel Tıbbi Ürünler (Türkiye’de Bitkisel Ürünlerin Standardizasyonu, Üretimi ve Tağşiş)

Herbal Medicinal Products in Turkey
(Standardization, Production and Adulteration of Herbal Products in Turkey)

Meryem Dişli¹, Erdem Yeşilada²

¹ T.C Sağlık Bakanlığı Sapanca Devlet Hastanesi, Sapanca, Sakarya

² Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози ve Fitoterapi Anabilim Dalı, Ataşehir, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Meryem Dişli

Sakarya Sapanca Devlet Hastanesi, İzmit Cad. Gazipaşa Mah. Sapanca/Sakarya

E-mail: dr.mcdisli@gmail.com

Orcid

Meryem Dişli : <https://orcid.org/0000-0003-4964-546X>

Erdem Yeşilada : <https://orcid.org/0000-0002-1348-6033>

Geliş Tarihi / Received : 27-03-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 28-04-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 30-09-2019

Dişli M., Yeşilada E. Türkiye’de Bitkisel Tıbbi Ürünler (Türkiye’de Bitkisel Ürünlerin Standardizasyonu, Üretimi ve Tağşiş),
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(Özel Sayı):13-21 DOI: bshr.545498

Özet

Fitoterapinin dünyadaki tarihsel gelişimi birçok çalışmada defalarca vurgulanmıştır. Ülkemizde ise getat mevzuatıyla beraber popülaritesi artan bir bilim dalı haline gelmiştir. Fitoterapi eğitimleri yıllardır Eczacılık Fakültelerinde Farmakognози Anabilim dalı adı altında verilmekteydi. T.C Sağlık Bakanlığının 2014 Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) mevzuatıyla beraber, yetki verilen üniversitelerce eğitimler yaygınlaştırılmış, eğitim alan hekim ve eczacı sayısı hızla artmıştır. Sonuçta hedef insan sağlığı ve tedavi olunca, fitoterapinin de gelişigüzel uygulanması düşünülemeyeceğinden, kanıta dayalı fitoterapi konusu gündeme gelmiştir ki; bunu da doğru endikasyonda, uygun dozda istenen maksimum etki ve her uygulamada aynı etki şeklinde açıklamak doğru olacaktır. Bu noktada kullanılacak bitkisel ürünlerde kalite ve standardizasyonun önemi iyice belirginleşmektedir. Bu nedenle bu çalışmada bitkinin yetiştirilme sürecinden, drog ve ilaç haline gelinceye ve de artık uygulama ve tedavi boyutunda olması gereken kalite ve standardizasyon konusuna vurgu yapılması amaçlanmıştır.

Anahtar
Kelimeler

Fitoterapi, Standardizasyon, Katıştırma, Kalite

Abstract

Historical background of phytotherapy has been emphasized in many studies. In our country by the official approval of GETAT legislation, phytotherapy has gained increasing attention of health professionals. So far Phytotherapy education has been delivered by the Pharmacognosi staff in faculties of Pharmacy. With the Ministry of Health’s 2014 GETAT legislation, the training activities have become disseminated to the authorized universities. The number of trained physicians and pharmacists have increased rapidly. As a matter of fact, if human health is considered inconvenient application of phytotherapy for treatment purposes can not be acceptable and evidence-based phytotherapy applications should be in practice. The treatment should be performed for the correct indication, in correct dose regime, for maximum benefit and reproducible activity response in each application. To reach this target importance of the quality and standardization of herbal Products have become more evident. The aim of this study is to emphasize the quality and standardization of the plant from the cultivation process to the production of drug and the application and treatment dimension.

Keywords phytotherapy, standardization, adulteration, quality

Giriş

Fitoterapi terimi, ilk defa 1870-1955 yılları arasında yaşamış Fransız hekim Henri Leclerc tarafından kullanıldı. Yunanca; “phyto” bitki ve” theraphy”; tedavi kelimelerinden oluşan, bitkilerin zengin kimyasal içeriğinden tedavi amacıyla yararlanılması anlamına gelmektedir. Fitoterapiden bahsedince bazı terimlere vurgu yapılması, anlaşılması açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1980 yılında tıbbi bitkileri, “bir veya daha fazla organıyla, tedavi edici ve hastalıkları önleyici olabilen veya herhangi bir kimyasal farmasötik sentezin öncüsü olabilen bitki çeşitleridir” şeklinde tanımlamıştır.

Bitkisel drog; tıbbi bitkinin tedavi amacıyla kullanılan kısımları (yaprak, çiçek, kök, kabuk, meyve, toprak üstü kısımları), bu kısımlardan hazırlanan özütler (sulu/alkollü), veya bu kısımların bir işleme tabi tutulmasıyla kazanılan ürünlerdir.

Yine DSÖ tanımına göre, bitkisel ilaç; aktif içerik olarak bitkilerin toprak altı veya üstü kısımları veya başka bitki materyalini veyahut bunların kombinasyonunu ham halde veya bitkisel preparat halinde taşıyan, çağdaş ilaç tanımına uygun, iyi üretim uygulamaları (GMP- Good Manufacturing Practices) kuralları ile üretilmiş farmasötik formda hazırlanmış, bitmiş ve etiketlenmiş tıbbi ürünlerdir. Bununla beraber kökenleri bitkisel ürün olmakla beraber, tıbbi bitkilerden elde edilerek, farmasötik bir form şeklinde ve belli bir dozda hazırlanmış “galantamin, digoksin, kinin, atropin, efedrin” gibi etkin maddeler bitkisel ilaç olarak kabul edilmezler.¹

Fitoterapotikler-fitofarmakonlar ise; farmakopelerde kayıtlı bitkisel drog veya standardize ekstraktlardan hareketle ve belli bir endikasyona yönelik olarak, uygun farmasötik formda ve belirli bir dozda hazırlanmış, ağızdan kullanılan ürün ve müstahzarlardır. örn; *Salvia officinalis* (tıbbi adaçayı) uçucu yağının standardize farmasötik formu fitoterapotik, uçucu yağ kısmında bulunan ökalipto’ un izolasyonu ise, fitofarmakona örnek verilebilir.

Fitoterapotiklerin hazırlandığı tıbbi bitkiler ve veya bitkisel droglar üzerine yeterince klinik çalışma olmadığından, kullanımları geleneksel tıba dayanan ve minör endikasyonlar için izin verilen ürünlerdir. Avrupa Birliği (AB), 2004/24/EC sayılı kararda AB ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde en az 30 yıldır tıbbi kullanımda olduğu kanıtlanan ürünler için klinik denemelere gerek olmadığını vurgulamıştır.² Ancak yine de ülkedeki yetkili otoriteler tarafından belirlenen üretici ruhsatına sahip olmak, GMP kurallarına uymak ve gerekli tüm analiz testlerini sunmak gerekliliğini belirtmişlerdir. Ülkemizde de geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması, etkililik, güvenlik ve kalitesi ile ilgili uyulması gereken usul ve esaslar 2010 yönetmeliği ile belirlenmiştir.³

Geleneksel ve bitkisel tıbbi ürünlerin kalitesini etkileyen faktörler

Fitoterapide oluşabilecek yan etkiler ve toksisiteyi engellemek amacıyla bitkilerin güvenilirlik, etkinlik ve kalite yönünden araştırılması gerekmektedir

Bitkisel preparatlar ve kimyasal olarak sentezlenen ürünler arasında farklılıklar olsa da temel kalite gereklilikleri aynıdır; kimlik bilgisi, saflık, içerik analizi, iyi imalat uygulamaları ve etiketleme standartlarını kapsar. Bununla beraber bitkinin menşei, büyüme dönemi, hasat zamanı, kurutma ve depolama koşulları önemlidir.

Bitkinin başlangıçta kimlik tespiti önemlidir⁴. Bitkisel kökenli ürünler için kalite, ancak başlangıç materyalleri titiz ve ayrıntılı bir şekilde tanımlandığı takdirde sağlanabilir. Bir cins içerisinde yer alan türler botanik açıdan birbirlerine çok benzeyebilir. Örn; *Hypericum* (sarı kantaron) cinsinin Türkiye’de bilinen 84 türü bulunmaktadır.⁵ Ancak tedavi amacıyla depresyon, yara iyileşmesi gibi endikasyonlar için, *H. perforatum* türü kullanılmaktadır. Ya da *Matricaria recutita* L.(mayıs papatyası), birçok endikasyonda güvenle kullanılabilir gibi, halk arasında sarı papatya olarak tanınan *Senecio* türleri kullanılacak olursa içeriğindeki hepatotoksik etkili alkaloidler taşıdığından

ciddi sağlık sorunları oluşacaktır. Bununla beraber haşhaş (Papaver somniferum L.) bitkisi morfin, kodein, papaverin gibi alkaloidler içerirken, gelincik (Papaver rhoeas L.) bitkisinin çiçekleri bu alkaloidleri taşımaz. Gelincik çiçeklerinde farklı bir yapıda olan roedin ve benzeri alkaloidler bulunur.⁶ Tatlı badem örneğinde olduğu gibi kimyasal ırkına göre kimyasal içeriği değişebilir. Tatlı badem siyanoglikozitler taşımazken, acı badem siyanogenetik glikozitler taşıdığından toksiktir. ABD de 150'den fazla üretici, distribütör ve perakendeci, Plantago yaprakları yerine benzer görünümde Digitalis lanata ile karıştırılması sebebiyle zehirlenme vakaları bildirilmiştir.⁷ Bu, bitkinin doğru tanımlanmasının önemini vurgulamaktadır. Bu nedenlerle kullanılacak bitkinin konunun uzmanı kişilerce toplanması ve tanımlanması gerekmektedir.

Bitkisel ilaçlarda kalite ve standardizasyon aslında bitkinin yetiştirilme süreci ile başlar. Şüphesiz ki bitkilerdeki organik bileşiklerin düzeyi değişkendir. Bunun nedeni de bitkilerdeki kimyasal bileşik miktarlarının; genetik faktörler, coğrafik faktörler, çevresel faktörler, tarımsal faktörler, üretim teknolojisi faktörleri ne bağlı olarak değişebilmesidir. Bitkinin büyüme döneminde biyotik veya abiyotik stresi bitkinin metabolitlerini etkilemektedir.⁸ Aynı zamanda bitkilerin ortamdaki potansiyel toksik iyonları tolere etme kabiliyetlerinden dolayı özellikle ağır metalleri dokularında biriktirebilirler⁹. Toprağın ağır metalle kirlenmesi tekrar tekrar kullanılan kadmiyum ve kurşun içeren gübreler kullanılması nedeniyle de olabilir.¹⁰ Aynı zamanda ağır metal stresi, bitkide ikincil metabolit tepkisine neden olabilir; kronik stres öjenol üretimini tetikleyebilir.¹¹ Murc ve ark nın 2003 de yaptığı bir çalışmada H.perforatum nikel varlığında bitkinin hiperforin ve hiperisin konsantrasyonlarında 15-20 kat azalma gösterdiği görülmüştür.¹²

Bitkinin yetiştirilme sürecinde kullanılan tarım ilaçlarından dolayı, peptisit kalıntısı taşıyıp taşımadığı da tespit edilmelidir. Ayrıca, son zamanlarda belirtildiği gibi, pestisitlerin olumsuz etkileri sadece pestisit aktif bileşenlerine ve bunların metabolitlerine değil, aynı zamanda çeşitli

katkı maddelerine, örneğin bitkiyi korumak için kullanılan ürünlerin formülasyonundaki tarımsal yüzey aktif cisimlerine de atfedilmektedir.¹³

Yetiştirildiği çevredeki sanayi artıkları, yol kenarlarından toplanan bitkiler egzoz gazları ağır metal açısından değerlendirilmeli ve mutlaka sınır değerlerde olmalıdır. Ağır metal içeriği için sınırlar ülkeden ülkeye değişmektedir. Almanya'da sınır değerler kurşun için 5 ppm, kadmiyum için 0,2 ppm ve cıva için 0,1 ppm olarak kabul edilirken.¹⁴ Amerika Birleşik Devleti Farmakopesinde ise, bitkisel ekstraktlardaki toplam ağır metal içeriği için 20 ppm'lik bir sınır kabul edilmektedir.¹⁵

Bitkinin yetiştirildiği iklim, nem, yağış miktarı, güneşe maruz kaldığı süreç de önemlidir. Uçucu yağ içeriği sıcak iklimlerde yetişen bitkilerde serin yerlere oranla daha yoğun oluşmaktadır. Eğer etki; uçucu yağ bileşenlerine bağlı ise, materyalin bu tip iklim bölgelerinde toplanması uygundur. örn; Salvia spp; Akdeniz bölgesinden toplanan, Karadeniz bölgesinden toplanandan daha yüksek oranda uçucu yağ taşır. Bu nedenle bitkinin nereden toplandığı yani menşei hem içerik hem de geriye dönük izlenebilirlik açısından önemlidir.

Toplanan bitkilerin, işlenme şekli ve saklama koşulları da kaliteyi etkileyen faktörler arasındadır. Nasıl kaplarda bekletilmiş, bakır kap? Plastik kap? Nerede kurutulmuş? Güneş altında mı, yol kenarlarında mı, özel kurutma fırınlarında mı? ısırgan ve zeytin yaprağı ile ısırgan gövdesi için optimum kurutma yöntemi saptanmaya yönelik bir çalışmada, laboratuvar tipi sıcak havalı kurutucu kullanılarak 4 farklı sıcaklıkta yapay kurutma ile doğal kurutma (gölgede ve güneşte) sonuçları karşılaştırılmıştır. Kalite kriterleri olarak kabul edilen; su aktivitesi değerleri, renk sapmaları, C vitamini değişimi ve toplam fenolik madde miktarları değerlendirilmiş. Güneşte ve gölgede kurutmanın, kuruma süresinin uzun olması ve incelenen kalite kriterlerine etkisinin olumsuz olması sebebiyle kabul edilir sonuçlar vermediği görülmüştür. Öte yandan sadece ısırgan yaprak

ve gövde örneklerinde C vitamini kaybının doğal kurutmada daha az olduğu saptanmıştır ki bunun kuruma süresinin çok uzun olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Fakat uzun kuruma süresinin ısırğan yaprak ve gövde örneklerinde diğer kalite parametrelerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. Bu sebeple tüm örnekler için sıcak havalı kurutma sisteminde kurutma önerilmiştir.¹⁶

Kurutma sırasında ısının seviyesi de önemlidir, etkili bileşenler uçabilir, bozunabilir veya etkisiz hale gelebilir. Heterozit tip bileşenler, ortamdaki nem nedeniyle enzimatik olarak hidroliz olabilir. Yine bu şekilde uçucu bileşenler uçabilir. Nemli materyalin kurutulması sırasında kolaylıkla mikrobiyal bulaşma oluşabilir. *Aspergillus flavus*; aflatoksinler, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Streptococcus* vd. mikroorganizmaların üremesiyle endotoksinler oluşabilir.

Uzun süreli depolamada da bu şekilde etkili bileşenlerin etkisiz hale dönüşmesine yol açtığı bilinmektedir. Ortamdaki nem, enzimleri aktif hale geçirerek, hidroliz, moleküler parçalanma gibi reaksiyonlarla yapısal değişime yol açabilir. Depolama esnasında da kurutmada olduğu gibi fungal ve bakteriyel üreme riski vardır.

Bitmiş ürün

Bitki işlenip İlaç şekline dönüştürülme aşamasında, Etken madde konsantrasyonun yeterli olup olmadığına bakılmalı, etken madde analizi yapılmalıdır. Yine solvent kalıntıları, ağır metal analizleri ve mikrobiyal analizler yapılmalıdır. Piyasaya sürülen Bitkisel ürünün bileşiminin ise, amaçlanan raf ömrü boyunca sabit kaldığını kanıtlamak için bitmiş ürünün stabilite testi gereklidir.

Son yıllarda, endüstriyel olarak hazırlanan bitkisel ürünlerde, tentürler veya sıvı özütler gibi, özellikle kombinasyon içeren klasik farmakope preparatlarının kullanımı azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri verilerinde tentürler, bitkisel pazarının yalnızca %7'sini temsil ederken, katı formülasyonlar %68 ini oluşturmaktadır.¹⁷ Bu bağlamda,

katı dozaj formları için biyolojik sıvı içinde çözünebilme ve vücutta emilimi konusu önemlidir. Bundan dolayı, formülasyonun uygunluğunu göstermek için in vitro parçalanma veya çözünme testleri gerekmektedir.

Ayrıca bitkisel ilacın işaretlenmiş bir bileşeni, örneğin hiperisin, analiz edilse bile, hiperforin gibi diğer bileşenlerinin düzeyi farklı olabilir. Bununla beraber çözücü, işleme yöntemi gibi ek özellikler de analiz edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari yedi St. John's Wort ürününün yüksek basınçlı sıvı kromatografi analizleri sonucunda, ürünlerin içerik düzeylerinin farklı olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

Ürün	Ekstre içeriği	% Hiperisin HPLC	% Hiperforin HPLC
1	300mg	0.21	3.26
2	300mg	0.23	0.97
3	150mg	0.2	0.41
4	150 mg	0.18	1.64
5	300 mg	0.25	0
6	300mg	0.25	0.48
7	300mg	0.14	1.63

Oysa ki, Avrupa Konseyinin St John's Wort için yayınladığı kalite standardı ise, tablo 2 de görüldüğü şekildedir.⁴

Başlangıç materyali	St. John's wort bitkisi
HPLC	0.1-0.3% hiperisin 2.0-6.0% hiperforin
	4.0-8.0% flavon glikozitler
PROSES	Metanol %80 veya etanol %60
Drog-çözücü oranı	3-7:1

Yine İngiltere'de St John's wortm perforatum) ürünleri; orijinaliği ve kalitesinin değerlendirilmesi için 47 ticari ürün tedarikçilerden temin edilerek yapılan bir çalışmada, Ürün tutarlılığının önemli ölçüde değiştiği, Ürünlerin %36'sının diğer *Hypericum* türleriyle veya kimyasal olarak

farklı *H. perforatum* çeşitlerinin veya kemotiplerinin kullanılmasyla ve ürünlerin %19'unun gıda boyaları (tartrazin, amaranth , parlak mavi, güneş sarısı) ile karıştırıldığı tespit edilmiş¹⁸.

İnternet üzerinden satılan bitkisel zayıflama ürünlerinde de yapılan birçok analizde katıştırma olduğu tespit edilmiştir. İnternet üzerinden satılan dokuz farklı bitkisel zayıflama ürünü temin edilerek, içerik analizleri yapılan bir çalışmada, bunların üçü sibutramin, üçü kafein, üçü kafein + temazepam içerdiği ve her kapsüldeki sibutramin miktarının 10 mg'ın üzerinde olduğu görülmüştür. Aynı zamanda dokuz bitkisel ürünün toksik ve iz element seviyelerinin analizinde, bu bitkisel ürünlerin düşük miktarlarda bile olsa kurşun, alüminyum, nikel ve baryum içerdiği tespit edilmiştir¹⁹.

Bazı ürünlerde ise, sentetik madde rastgele bir rutin tıbbi kontrol sırasında veya tedaviye alışılmadık bir klinik tepki nedeniyle tespit edilebilmektedir. Örneğin, Tayvan pazarındaki Çin ilaç örneklerinin %27'sinde ve ABD pazarındaki Çin ilaç örneklerinin %7'sinde sentetik ajanlar bulunduğu tespit edilmiştir²⁰. Buna en güzel örneklerden biri, Belçika'daki doksanlı yılların başlarında yaklaşık 70 hızlı ilerleyen interstisyel nefrit vakası serisidir.

Stephania tetrandra'nın kökü yerine aristoloşik asit içeren *Aristolochia fangchi*'nin kökü kilo kaybı ürününe eklenmiştir. Aristoloşik asit, iyi bilinen bir nefrotoksindir, indirgenmiş formları, DNA ile kovalent bağ oluşturabilir, daha sonra transkripsiyon ve DNA replikasyonunu bloke eder²¹. Yine Tjaşa Ekar ve ark 'ının aynı çalışmasında, bitkisel zayıflama ürünlerinde bulunan sentetik katıştırma ürünlerini derlemiştir.

Bunlar;

5-siyanoetil-amfetamin, aloe-emodin, *Aristolochia fangchi* kökü, kafein, clobenzorex, diazepam, dietilpropiyon, ephedra, fenproporex, fluoksetin, flurazepam, furosemid, hidroklorotiyazid, lorcaserine, mazindol, metformin, met-

hadon, N-nitroso-fenfluramin, orlistat, phenolphthalein ,fenformin, phentermine, phenytoin, rimonabant, ritodrin, rizatriptan, sibutramin, synephrine, temazepam, tiroid hormonları, tramadol, venlafaksin gibi ajanların farklı miktar ve şekilde zayıflama ürünlerine katıştırıldıkları görülmüştür.

Bu nedenlerle sağlık profesyonellerinin de üreticinin bilgisine güvenebilmesi için bu analizlerin ve çalışmaların yapılması gerekir. Mevcut durumda görüyoruz ki, bu analizler bir tarafa, bitkisel ürünler kontrolsüz bir şekilde aktarlarda, internette satışları yapılmakta ve endikasyon belirtilerek, 'mucizevi bitkiler, her derde deva" sloganlarıyla pazarlanmaktadır. Aktarlarda ve baharatçılarda saklanma koşullarına dikkat edilmemekte, menşei belli olmayan bitkiler, aktarların bitkisine güvenilerek isimlendirilmektedir. Televizyonlarda herbalist, bitki uzmanı ünvanlarıyla hastalıklara çareler önerilmektedir. Hatta hiçbir bilimsel değeri olmayan at kestanesi- varis kremleri tarifleri gibi tedavi ettiği öne sürülen programlar yapılmaktadır. Aynı zamanda gazetelerde ilgili uzmana danışılmadan yapılan derleme yazılarla veya içeriği denetlenmeden piyasaya sürülen, konunun uzmanı tarafından yazılmamış tedavi önerileri içeren kitaplarla da halk yanlış bilgilendirilmektedir. Her ne kadar, mevzuata aykırı şekilde ürün tanıtım ve/veya satışının yapıldığı internet sitelerinin denetimleri, Erişim Sağlayıcıları Birliği, Gümrük ve Ticaret Bakanlığı Tüketicinin Korunması ve Piyasa Gözetimi Genel Müdürlüğü gibi kurumlarla sağlanmakta ise de, yeterli düzeyde olmadığı, internette arama motorlarına "her derde deva bitkisel ilaç " yazınca anlaşılmalıdır. Bu şekilde gelişebilecek riskleri düşündüğümüzde, ciddi halk sağlığı sorunları ortaya çıkacağı aşikârdır.

Mevzuat

Ülkeden ülkeye bitkisel ürün gruplarının sınıflandırılmasında farklılıklar mevcuttur. Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, ülkelerin sağlık otoritelerince değerlendirme sürecine tabii olurken, gıda takviyelerinin değerlendirme süreçleri ülkeden ülkeye farklılık göstermekte olup, sağlık veya gıda

otoritelerince yapılmaktadır.

Avrupa Birliği 2004/24/EC direktifinin yayımlanması ile Avrupa'da bitkisel ürünler, uzun süreli kullanımına dayanarak geleneksel bitkisel tıbbi ürün ya da 2002/46/EC direktifi doğrultusunda gıda takviyesi olarak sınıflandırılmaktadır^{2,22}. Gıda takviyesi olarak değerlendirilen bitkisel ürünlerin etiket beyanında herhangi bir endikasyon belirtilemez. Sadece söz konusu ürünün sağlıkla ilişkisini gösteren ve otoritelerce onaylanmış sağlık beyanları kullanılabilir. Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, ülkelerin sağlık otoritelerince değerlendirme sürecine tabii olurken, gıda takviyelerinin değerlendirme süreçleri ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.

Ülkemizde bitkisel ürünler Avrupa Birliği düzenlemelerine benzer şekilde gıda takviyesi ya da geleneksel bitkisel tıbbi ürün olarak sınıflandırılmaktadır^{3,23}. Eğer bitkisel ürün tedavi edici özelliği ile sunulacak ise başvuru değerlendirme ve onay işlemleri Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na yürütülmektedir. Kuruma yapılacak başvurular Ortak Teknik Döküman (CTD -Common Technical Document) formatında hazırlanmaktadır²⁴.

Bitkisel ilaç için, bitmiş ürün içeriğinde yer alan bitkilerin etkinliği, güvenliliği ve geleneksel kullanımı uzun yıllardır halk arasında kullanımı ile veya bibliyografik çalışmalarla desteklenemiyorsa, geliştirilen bitmiş ürün hekimin takibi ve gözetimi ile kullanılması gereken bir formülasyon ise etkinlik ve güvenlilik için pre-klinik ve klinik çalışma sonuçlarına şartı getirilmiştir.

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün; ürün içinde, yer alan bitkiler uzun yıllardır (15 yıl AB ülkelerinde olmak üzere 30 yıldır kullanılıyor olması) halk arasında kullanılıyorsa ve etkinlik ile güvenliliği kanıtlayan bibliyografik çalışmalar mevcut ise pre-klinik ve klinik istenmemektedir. Başvuru dosyasında bitkisel hammadde, etkin madde ve bitmiş ürün için ayrı ayrı tüm deneysel veriler, farmakope limitleriyle kıyaslamalı sonuç tablosu, stabilite verileri istenmek-

tedir.

Ruhsatlı geleneksel bitkisel tıbbi ürün; Hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan ürünler olmakla beraber tek satış noktaları "eczane" lerdir ve medya ve internet aracılığı ile tanıtım ve reklamlarının yapılması yasaktır. Bitkisel ilaçlar ise; yine sadece eczanelerden reçete ile satışına izin verilen ancak hekim takibi ve gözetiminde kullanılması gereken tıbbi ürünlerdir. Bunların da medya ve internet aracılığıyla reklamları yapılamaz. Sağlık Bakanlığı Tıbbi Bitki Listesi www.titck.gov.tr web sayfasında yayımlanmış olup, bu listede 83 bitkiye ait olası yan etki, advers etki, etkileşimler ve güvenlilikle ilgili spesifik uyarılara yer verilmiştir. Ancak bu liste sınırlıdır ve artırılmalıdır.

Ülkemizde bitkisel ürünlerin advers etkileri ve vaka raporları DSÖ ile paylaşılmaktadır. Yine gıda takviyesi olarak piyasaya sürülen bitkisel ürünler için yapılan advers etki bildirimleri, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'na bildirilmekte ve kayıt altına alınmaktadır. Ayrıca sağlık kurum ve kuruluşlarında hepatotoksisite ve nefrotoksisite tespit edilen hastalarda bitkisel ürün kullanımının sorgulanması ve ortaya çıkan hepatotoksisite ve nefrotoksisitenin bitkisel ürünler ile ilişkisi olabileceğinden şüpheleniliyorsa bu durumun Türkiye Farmakovijilans Merkezine bildirilmesini sağlamak amacıyla bitkisel ürünlere has hepatotoksisite formu oluşturulmuş ve ilgili kurumlara gönderilmiştir²⁴. Halkın ve sağlık profesyonellerinin dikkati çekmek üzere, Sağlık Bakanlığı'nca ruhsatlı tüm geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin dış ambalajında geleneksel bitkisel tıbbi ürün logosu tasarlanmış ve etiket formatına entegre edilmiştir. Gıda takviyeleri ise, 5996 sayılı Kanun'un "Takviye edici gıdalar ve özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar" başlıklı 28. maddesi gereğince takviye edici gıdaların üretim, ithalat, ihracat ve kontrolüne ilişkin usul ve esasların Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'na belirlenmektedir. Takviye edici gıdalar 5996 sayılı Kanun'da "Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat,

lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstralarının tek başına veya karışımlarının, kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler” olarak tanımlanmıştır. Takviye edici gıda üreten ve/veya işleyen (yurtiçi ve yurt dışı dahil) gıda işletmelerinde Tehlike Analizleri ve Kritik Kontrol Noktaları (HACCP-Hazard Analysis and Critical Control Points) veya İyi Üretim Uygulamaları (GMP-Good manufacturing practices) ilkelerine dayalı kontrol sisteminin uygulanması zorunlu hale getirilmiştir.

Uygulama Boyutu ve Hekimler

T.C Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayınladığı GETAT yönetmeliğine göre, uygulamalar, Bakanlıkça yetkilendirilmiş ünite ile uygulama merkezlerinde ve ilgili alanda “uygulama sertifikası” bulunan tabip ve sadece diş hekimliği alanında olmak üzere diş tabibi tarafından yapılabilir²⁵. Aynı yönetmelikle GETAT uygulamalarının eğitim standartları belirlenmiş, zaman içerisinde sayısı 12'ye ulaşan üniversitelere yetki verilerek GETAT eğitim merkezleri açılmıştır. Konuya olan ilgi giderek artmış ve eğitim alan hekim sayısı hızla yükselmiştir.

Hekimlerin aldığı 280 saat fitoterapi eğitimi süresinin yeterliliği, özellikle de kronik hastalıklara sahip birden çok ilaç kullanan hastalarda uygulanacağı düşünülürse, sorgulanmalıdır. Dersi anlatan eğiticilerin fitoterapi ile ilgili bilgi, birikim ve tecrübeleri, -henüz Türkiye’de bu eğitimlerin kısa süredir verilmeye başlandığı düşünülürse- tekrar değerlendirilmeli, eğitici standartlarına uygunlukları denetlenmelidir. Eğiticiler tarafından anlatılan konu ve ayrıntıları, eğitim standartları yönetmeliğinde belirtilen Eğitimde Kullanılacak Materyallere ve Niteliklerine “Eğitim sunumları için, ulusal ve uluslararası Farmasötik Botanik, Farmakognozi, Fitoterapi Ve Farmakoloji ders kitapları ve ders notları, monografılar ve farmakopeler, Ulusal ve

uluslararası fitoterapi dernekleri tarafından yayımlanmış eserler, konu ile ilgili tezler, ulusal ve uluslararası yayınlar, Fitotoksikoloji notları; ilgili kılavuzlar, İnteraktif ilaç bilgi veri tabanı programları gibi temel eğitim materyalleri olarak kullanılacaktır.” uygunluğu hususunda ciddi sıkıntılar olduğu bilinmektedir. Bu eğitim merkezlerinin her birinde aynı ders içeriğinin anlatılması sağlanmalıdır.

Eğitim alan hekimler, çalıştıkları kurumlara veya özel sağlık işletmelerine döndüklerinde, tedavi ve takip konusunda denetlenmemektedirler. Genellikle birden çok ilaç kullanan hastalarla karşılaştıklarında, ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilgiye sahip değildirler. Olabilecek yan etkileri bildirecekleri etkin bir farmakovijilans sistemi bulunmamaktadır. Hangi ilaçları reçete edebileceklerini veya reçete ettikleri ürünlerin kalite ve standardizasyonunu değerlendirebilecek bilgi düzeyi ile mezun olmamaktadırlar. Biyomedikal tıp uygulayıcıları tamamlayıcı tıp (TAT) uygulamalarının doğası gereği tecrübe, gözlem ve geleneksel dokümanların ön planda olduğunu ve karar vermede yeterince kanıta dayalı davranılmadığını eleştirmektedirler²⁶. Hekimlerin fitoterapi bilgi düzeyinde yetersiz kalması, bu eleştirileri haklı kılacak ve bitkisel ürünlerin kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin oluşmasına ve hasta mağduriyetine neden olacaktır.

Fitoterapi yüksek lisans eğitimi konusunda en iyilerden biri olan Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde; fitoterapiyi ABC sinden başlayarak iki yıl boyunca öğretilmektedirler. Oysaki mevcut sertifikalı eğitimlerin 280 saat sıkıştırılmış programda verilmesi, ABC sini bilmeyen kişiler için çok yetersizdir. Bu nedenle, hekimlerin temel eğitimleri sırasında ya da uzmanlık sonrasında Fitoterapi konusunda bilimsel gelişmeleri takip edebilecek temel bilgileri kazanması önemlidir. Temel eğitim sonrası eğitim süreçleri, konuyla ilgilenecek hekimler için yüksek lisans ve doktora programları ile devam etmelidir.

Aynı zamanda, bu tedavileri kendi kendilerine uygulayan veya merdiven altı, konunun uzmanı olmayan insanlarca

uygulanan tedaviler nedeniyle hekimlerin fitoterapiyi bir bilim dalı olarak öğrenmeleri ayrıca önem kazanmaktadır ki, çoğu hekim bu konuda bilgi sahibi değildir. Pamukkale Üniversitesi'nin yaptığı bir çalışma da bu durumu doğrular sonuçlar içermektedir. 5 ve 6. sınıf öğrencilerinin tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkındaki bilgi düzeylerini ve tutumlarını belirlemek ve bilgi düzeylerini ve tutumlarını etkileyen faktörleri saptamak amacıyla bir çalışma yapılmış ve tıp eğitim sürecindeki kişilerin bu konuda yeterli bilgilerinin olmadığı, tutum açısından uzmanlık öğrencileri ve tıp fakültesi öğrencileri arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır²⁷. Yine başka bir çalışmada, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi'nden 543 öğrenciye yapılan anketlerde, bitkisel ürün kullanımı hakkında bilgi, tutum ve davranışlarını sorgulanmış. Öğrencilerin %27,4'si, daha önce aktarlardan bitkisel ürün aldığını ifade etmiş, Katılımcıların %52,1'si aktarların sattıkları bitkisel ürünlere güvendiklerini belirtmişler. Katılımcıların %55,2'si, kullandıkları bitkisel ürünleri doktoruna söylediklerini ifade etmişler. Öğrencilerin %21,2'si, TV programlarında gördüğünü, %17,1'si ise internette okuduğu bitkisel ürün ve kür tariflerini uyguladığını belirtmişler²⁸.

SONUÇ

Çağdaş bilimsel yaklaşım olumlu ya da olumsuz görüşlerin tarafsız bilimsel gerekçelere dayandırılmasıdır. Çünkü tıp bilimi pozitif bir bilimdir, bilimsel kanıtlara dayanır; düşünce ya da inanışlara göre yönlendirilemez.

Bu bağlamda, Kanıta Dayalı Tıp, güncel bilimsel bilgilere ulaşılması, hekimin kişisel deneyimi ve hastanın tercihleri doğrultusunda tedavilerini uygulamasını sağlayan sistematik bir yaklaşımdır. Bilimsel nitelikte randomize, plasebo kontrollü, çift körlü, çok merkezli çalışmalar, meta-analiz çalışmaları ve bitkilerin fitokimyasal bileşimleri, farmakolojik ve biyokimyasal etkileri, klinik etkinlikleri ve advers/beklenmeyen etkileri ve riskleri konusunda yürütülen bilimsel çalışmaların sonucu ortaya çıkan bilgi birikimi artık "Kanıta Dayalı Fitoterapi" uygulamaları için de uygun koşulları sağlamaktadır. Buna paralel olarak, kalite,

etkililik ve güvenilirlik açısından, günümüzde tedavi amacıyla etken maddelerin bitkiden izole edilerek kullanılması yerine, belirli bileşenleri bakımından "standardize edilmiş" bitki özütlerinin kullanılması, daha etkin ve daha az yan etkiye yol açan tedavi uygulaması için daha uygun olacaktır. Ancak bu suretle bitkisel tüm ilaçların birim miktarları (tablet, draje ya da kaşık) ile tekrarlayan fizyolojik cevap sağlanabilir²⁹.

Kaynaklar

1. Guidelines for the assessment of herbal medicines. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34th edition. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series. No. 863. 1996; 178-184.
2. European Parliament and Council Directive 2004/24/EC 7 European Parliament and Council Directive. 2002; 46.
3. (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204324/Supplements_SI_guidance__Jan_2012__DH_FINAL.pdf) accessed on March. 2019.
4. Geleneksel Bitkisel tıbbi Ürünler Yönetmeliği, 27721 sayı ve 2010 tarihli Resmi Gazete.
5. Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Inform J.* 2000; 34: 15-23.
6. Kaçar O., Azkan N., Bursada doğal florada bulunan sarı kantaron (*Hypericum perforatum L.*) popülasyonlarında farklı yüksekliklerin hiperisin oranı üzerine etkisinin belirlenmesi, *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2005; 19: 77-89.
7. Schulz M., at all, Identification and metabolite profiling of alkaloids in aerial parts of *Papaver rhoeas* by liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry, *J Sep Sci.* 2018; 41: 2517-2527.
8. Slifman NR, Obermeyer WR, Aloï BK, Musser SM, Correll WA, Cichowicz SM, Betz JM, Love LA. Contamination of botanical dietary supplements by *Digitalis lanata*. *N Engl J Med.* 1998; 339 (12): 806- 811.
9. Korkmaz H., Durmaz A. Responses of Plants to Abiotic Stress Factors (Bitkilerin Abiyotik Stres Faktörlerine Verdiği Cevaplar). *GUFBED* 2017; 7(2): 192-207
10. Kabala C., Singh B. Fractionation and Mobility of Copper, Lead, and Zinc in Soil Profiles in the Vicinity of a Copper Smelter., *Environ j., Qual.*, 2001; 30: 485-492.
11. He P.P., Lv X.Z., Wang G.Y. Effects of Se and Zn supplementation on the antagonism against Pb and Cd in vegetables. *Environ Int.* 2004; 30: 167-172.
12. Rai V., Khatoon S., Bisht S.S., Mehrotra S. Effect of cadmium on growth, ultramorphology of leaf and secondary metabolites of *Phyllanthus amarus* Schum and Thonn. *Chemosphere.* 2005; 61: 1644-1650.
13. Murch S.J., Haq K., Rupasinghe H.P.V., Saxena P.K., . Nickel contamination affects growth and secondary metabolite composition of *St. John's wort* (*Hypericum perforatum L.*). *Environ Exp Bot.* 2003; 49: 251-257.
14. Székács, A., Wilkinson, M.G., Mader, A., Appel, B. Environmental and food safety of spices and herbs along global food chains. *Food Control.* 2018; 83: 1-6.
15. Steinhoff B. Quality control of herbs and herbal preparations in consideration of new legal regulations (in German). *Z Arznei- & Gewürzpf.* 1997; 2: 1.
16. USP Monograph (565) Botanical Extracts. *Pharmacoepial Forum.* 1999; 25(2): 7880-7883.
17. Özer A. Bazı tıbbi bitkilerin sıcak havalı kurutulmada kurutulması ve kurutma sıcaklıklarının ürün kalitesi üzerine etkileri, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, TEKİRDAĞ. 2010.
18. Brevoort P. The U.S. botanical market-an overview. *HerbalGram.* 1996; 36: 49-57.
19. Booker A., Agapouda A., Frommenwiler D. A., Scotti F., Reich E., & Heinrich, M. . *St John's wort (Hypericum perforatum) products – an assessment of their authenticity and quality.* *Phytomedicine.* 2018; 40: 158-164.
20. Ozdemir B., Sahin I., Kapucu H., Celbis O., Karakoc Y., Erdogan S., & Onal, Y. . How safe is the use of herbal weight-loss products sold over the Internet? *Human & Experimental Toxicology.* 2012; 32(1): 101-106.
21. Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J Intern Med.* 2002; 252: 107-13.
22. Ekar T. , Krefti S. Common risks of adulterated and mislabeled herbal preparations. *Food Chem Toxicol.* 2019; 123: 288-297.
23. European Parliament and Council Directive 2019.
24. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, 25705 sayı ve 2005 tarihli Resmi Gazete.
25. Ağca A. Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Sağlık Bakanlığı Ruhsatlandırma Süreçleri, Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Ruhsatlandırılması Sempozyumu Raporu, Ankara. 2017.
26. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, Resmi Gazete Sayı No:29158 (27.10.2014),
27. Frenkel M, Frye A, Heliker D, Finkle T, Yzaguirre D, Bulik R, Sierpina V. Lessons learned from complementary and integrative medicine curriculum change in a medical school. *Med Educ.* 2007; 41: 205-213.
28. Ergin A. ve ark. Uzmanlık ve tıp öğrencilerinin tamamlayıcı-alternatif tıp hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumları. *Pam Med J.* 2011; 4(3): 136-43.
29. Sucaklı M, at all. Herbal Products Usage Among University Students. *Medicine Science.* 2014; 3(3): 1352-60.
30. Yeşilada E. Medical Doctor and Herbal Medicine; to Know or not! *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2009; 8(3):259-262.