

BİTKİSEL TIP VE KULLANILAN BİTKİSEL İLAÇLARDA KALİTE; ETKİLİLİK VE GÜVENLİLİK SORUNU

Prof. Dr. M. Sibel GÜRÜN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Günümüz tıbbında geleneksel sistemlere, özellikle bitkisel ilaçlarla tedaviye ilgi giderek artmaktadır. Bu artış, gelişmiş ülkelerde son 20 yılda olmuştur.

Su anda bitkisel ilaçların bütün dünyadaki toplam pazar payının 2000 yılı için yaklaşık 60 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir ve bu, dünyadaki yıllık ilaç pazarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2000 yılındaki raporunda, Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yaşayan insanların %50'sinin alternatif-destekleyici tedavi metodlarından (CAM) birini kullandığını ve bu metodlar içinde en çok kullanılanın da bitkisel ilaçlar olduğunu açıklamıştır. Aynı raporda Çin'de kullanılan bitkisel ilaçların, aynı ülkede total olarak kullanılan ilaçların yaklaşık %30-50'sini oluşturduğu ve ekonomik açıdan daha sıkıntılı olan ülkelerde ise halkın halen geleneksel tedavi metodlarını kullandığı ifade edilmiştir.

BİTKİSEL İLAÇ NEDİR?

Cenevre Toplantısı'nda WHO tarafından 1991 yılında yapılan tarife göre bitkisel ilaç; bitkisel drog veya karışımlarını olduğu gibi veya değişik preparatları halinde etkili

kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş tıbbi ürünler veya müstahzarlardır. Bu ürünlerde terapötik etkinliği olduğu kabul edilen aktif maddeler ve miktarları, uygun analitik metodlar kullanılarak tanımlanmalıdır. Bitkisel ilaçlarda da, korvansiyonel ilaçlarda aranan kalite, güvenlik ve etkinlik şartlarının bulunması istenir. Bitkisel ilaç ve bitkilerle tedavi ile ilgili terimler de bu alandaki gelişmelere bağlı olarak hızlı bir değişime uğramıştır. Değişik araştırmacılar tarafından fitofarmaka, fitomedisin, fitofarmasötik gibi terimler kullanılsa da "bitkisel ilaç" terimi Türkçe'de en çok kabul gören ve kullanılan terimdir. Bitkisel ilaç kullanılarak yapılan tedaviye ise "bitkilerle tedavi" (fitoterapi) kelimesinin yanında "fitofarmakoterapi" adı da verilmektedir.

Bitkilerle tedavinin dünyadaki durumu

Yukarıda açıklandığı gibi bitkiler, dünyanın pek çok ülkesinde geleneksel olarak halk ilacı, gıda



desteği veya bitkisel ilaç olarak yaygın Şekilde kullanılmaktadır. Halk ilacı olarak kullanın, hekim ve ilaca ulaşmanın zor olduğu Afrika, bazı Asya ve Gúney Amerika úlkelerinde górlmekte ve adeta modern tıp ile yarışmaktadır. Amerika Birleřik Devletleri'nde (A.B.D.) bitkisel ilaçlar daha çok gıda desteği (nutrasútik) kapsamında değerlendirildiği için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi - *Food and Drug Administration*) onay ve kontrolünün dışında tutulmuşlardır. Son yıllarda bu úrúnlerin kontrolsüz satışından doğan ve halkın sağlığını tehdit eder bir durumun ortaya çıkması sonucunda farmakognozi uzmanları, toksikologlar, ve konu ile ilgili diğer araştırncılar, bitkisel ilaçların yapısı, etkisi, stabilitesi, yan etkileri konusunda çok sayıda araştırma yayınlamaya başlamışlardır. Bu çabaların sonucunda bitkisel ilaçlar ve droglarla ilgili ayrıntılı monograflar (bitkisel úrúnün tanıtım yanında kimyasal içeriği, farmakolojik etkileri, kabul edilen endikasyonları, kontendikasyonları, yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimleri, dozağ, kalite, gereksinimleri, tavsiye edilen saklama koşulları gibi bilgileri geniş olarak ve literatúr işığında veren kılavuzlara verilen ad) hazırlanmış ve yayımlanmıştır. Bitkilerin ilaç olarak kullanıldıkları önemli bir sistem de "Avrupa Tipi Bitkisel Tedavi"dir. Bu sistemde teşhis, modern tıp sisteminin kaideleri ile yapılır. Hastanın ayrıntılı anamnezi ve muayenesi, gerekli laboratuvar tetkikleri yapılarak konulan teşhise góre bitkisel ilaç kullanılır. Bu sistemde bitkisel ilaçların, bitkisel ilaç tarifine tam bir uygunluk góstermesi gerekmektedir. Konu ile ilgili olarak Avrupa Farmakopesi (EP), Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi (ESCOP) tarafından ayrıntılı bitkisel

drog monografları yayımlanmıştır. Avrupa úlkeleri üretim tekniklerini geliştirmişler ve bitkisel ilaçlarını iyi ilaç Üretimi (GMP) kurallarına góre üretmeye başlamışlardır.

TÜRKİYE'DE BİTKİSEL TIP VE SORUNLAR

Sağlık Bakanlığı'nın bitkisel ilaç politikası 1987 yılından itibaren kesinti ve dalgalanmalar gósterdiđinden, bu úrúnleri ithal etmek isteyenler Tarım Bakanlığı'na başvurmuş ve gıda desteği Őeklinde izin alarak bu úrúnleri (Ginseng, Ginkgo Biloba vb.) piyasaya súrmüşlerdir. Bu yol çok sayıda bitkisel zayıflama ayı ve bitkisel ilaçlar için de kullanılmıştır. Tarım Bakanlığı izin verme işini, Türk Gıda Kodeksi çıktıktan sonra daha yoğun bir Şekilde yapmaya başlamış ve aşında ilaç gibi eczanelerde satılması gereken birçok úrún, eczane dışında aktar ve benzeri dükkanlarda, süpermarketlerde, zincir mağazaların dükkanlarında satılmaya başlanmıştır. Tarım Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı arasında 2002 yılında bir protokol imzalanarak bu tür úrúnlerin ruhsatlandırılma ve ithal izinleri Sağlık Bakanlığı'na devredilmiştir. Bununla birlikte bu konudaki sorunlar tam olarak aşılabilmiş değildir.

Türkiye'de çok az sayıda ki preparatın dışında, bu úrúnlerin satışı konu ile ilgili olmayan kişiler tarafından yapılmaktadır. Bu konuda basılı, sözlü ve görsel yayın organlarında abartılı yayınlar yapılmakta ve konunun uzmanlarına danışılmamaktadır. Ayrıca, bir fiyat kontrol mekanizması olmadığı için son derece yüksek fiyata satılan ve mucize ilaçlar olarak takdim edilen bu úrúnlerin kontrolsüz kullanımının

önlenmesi gerekmektedir. Bunun için Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere hekimlere, eczacılara, eğitim kurumlarına (tıp ve eczacılık fakülteleri) ve meslek örgütlerine (TTB, TEB) büyük sorumluluklar düşmektedir.

BİTKİSEL İLAÇLARDA KALİTE, ETKİLİLİK, GÜVENLİLİK SORUNU VE MODERN TIP İLE İNTEGRASYONU

Bitkisel tıbbın modern tıp ile entegre olabilmesi için konunun kalite, etkililik ve güvenlik açısından değerlendirilmesi gerekir. Kullanılan bitkisel ilaçların etkililiğini ve güvenliğini direkt olarak etkileyebileceği için aslında en önemli konu "kalitedir".

Şu anda bütün dünyada kullanılan ürünlerin kaliteleri arasında en alt sınırdan en üst sınıra kadar değişen basamaklarda neredeyse bir uçurum bulunmaktadır.

WHO 2004 yılında yayınladığı raporunda bitkisel ilaç ticareti yapılan birçok ülkede yasal düzenlemelerin yeterli olmadığını, bu ürünlerin kalite kontrol, etkililik ve güvenlik çalışmalarının yapılmadığını ve bunun da halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturabileceğini ifade etmektedir.

Aynı raporda özellikle Çin, Hindistan, Pakistan'dan diğer ülkelere ihraç edilen ürünlere dikkat çekilmekte ve bunların mutlaka en azından güvenlik açısından kontrol edilmesi önerilmektedir.

Bitkisel ilaçlarda kaliteyi etkileyen faktörler

1. İçeriğin farklı olması

Bitkilerin en az 50 kadar kimyasal bileşiği içerebildiği ifade edilmiştir. Bu içerik, bitkinin kullanılan kısmına göre (kök, yaprak, çiçek vb.) değişebilmektedir. Bu kimyasal bileşiklerin konsantrasyonu ve kalitesi iklim koşulları, tarım ile ilgili faktörler, depolama koşulları (sıcaklık, nem vb.) ve bitkinin işlenmesi (ekstraksiyon, kurutma vb.) gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir.

Bu faktörler nedeniyle aynı bitkiden elde edilen ilaçların kalite ve içerikleri üretici firmadan firmaya değişebilmektedir. Örneğin ABD'de *St. John's Wort* preparatları araştırılmış ve içeriğinde bulunan hiperforin miktarlarının %0.01 ile %1.89 arasında değiştiği gösterilmiştir. Sadece, iki üretici firmanın ürettiği *St. John's Wort* preparatının antidepresan etki için yeterli miktarda hiperforin içeriğine sahip olduğu anlaşılmıştır.

2. Kontaminasyon

İşlenmemiş bitkinin kalitesi, farklı nedenlerle oluşabilen kontaminasyonlar nedeniyle de değişebilmektedir. Bitkinin yanlış tanımlanması (misidentifikasyon) ve/veya zararlı başka bitkiler ile bir arada bulunması sonucu meydana gelmiş önemli toksik olaylar literatürde bildirilmektedir.

3. Standardizasyon

Bitkideki etken madde konsantrasyonlarının ekstraksiyon ve işleme teknikleri nedeni ile farklı

üretici firmalar arasında değişiklik göstermesi sonucu ticari olarak bulunan preparatlar arasında önemli kalite farklılıkları bulunmaktadır. Eğer aktif içerik biliniyorsa standardizasyon bitkisel ilaç üretiminde en önemli basamaktır. Bununla birlikte birçok bitkinin aktif içeriği bilinmemektedir.

Bitkisel ilaçlarda etkililik sorunu

Bitkisel ilaçların, konvansiyonel ilaçlarda aranan etkililik ve güvenlik koşullarını sağlaması gerekmektedir. Günümüzde bitkisel ilaçlar daha çok geleneksel kullanımdan gelen bilgilere dayalı olarak kullanılmaktadır, fakat bu etkiler iyi planlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmemiştir. Geleneksel kullanım, ilacın güvenli olabilmesi için yeterli koşulları sağlamaz. Bitkisel ilaçlar ile yapılan klinik çalışmalarda karşılaşılan sorunlar:

1. Kesin olarak standardize edilmiş bitkisel ekstraktları içeren bazı ilaçlar ile yapılmış klinik çalışmaların sonuçları değerlendirilirken, bu sonuçların ilaca spesifik değil de ekstrakt spesifik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin *St. John's Wort* ile yaklaşık 3000 depresyon hastası üzerinde yapılan otuzdan fazla kontrollü klinik çalışmada, farklı firmaların farklı şekilde standardize edilmiş preparatları kullanıldığı görülmüştür. Bu sonuçları birbirini ile karşılaştırarak değerlendirmek doğru bir yaklaşım olmaktan uzaktır. Veya soğuk algınlığı önlemek amacı ile halk arasında yaygın olarak kullanılan

"*echinacea*" ile yapılan klinik çalışmalarda farklı bitki türleri (*E. purpurea*, *E. pallida*, *E. angustifolia*) veya bitkinin farklı kısımlardan (kök, çiçek, yaprak) elde edilen ekstraktlar kullanılmıştır.

2. Bilindiği gibi, çok masraflı olan klinik çalışmalar için en büyük sponsor, ilaç üreten firmalardır. Bitkisel ilaç üreticileri genellikle küçük ölçekli firmalar oldukları için ve yasal zorunlulukları olmadığından, çok masraflı olabilen klinik çalışmalar için yeterli desteği sağlamamaktadırlar. Bu ilaçlarda patent korumasının olmaması ve yapılan masrafların AR-GE (Araştırma-Geliştirme) harcamaları için geri dönmeyecek olması, bu tarz çalışmaların desteklenmesi için gerekli motivasyonu engelleyebilmektedir. Ayrıca, desteklenmiş klinik çalışmalardan elde edilen negatif sonuçlar firmaların geleceğini tehdit edebileceği için yayınlanmayabilmektedir.

Bitkisel ilaçlarda güvenlik sorunu

Bitkisel ilaçların güvenliliğini sağlayacak yeterli bilginin olmaması nedeniyle bunlarla ilgili yarar-zarar değerlendirilmesinin yapılması çok zordur. Bu ilaçlarla ilgili olarak;

1. Aktif bileşikler ve metabolitleri,
2. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri,
3. Toksikolojisi,
4. Yan etkileri ve yan etki sıklığı,
5. Uzun dönem kullanıma bağlı etkiler,

KAYNAKLAR

- Abels W. Herbal medications: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharmacol Therap*, 27: 391 2002.
- Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: facts and the future. Part I. Regulation and quality. *Br J Clin Pharmacol*, 55: 226 2002.
- Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: facts and the future. Part II. Efficacy and safety. *Br J Clin Pharmacol*, 55: 331 2003.
- Bayer KfC. Bitkisel ilaçların ilaçtır ticari. *TBB Meslek Dergisi*, sayı 3-4: 13 2002.
- Chan K. Some aspects of toxic constituents in herbal medicines. *Chemosphere*, 62: 1361 2003.
- Chenot S, Farrell CG. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol*, 15: 1093 2000.
- Evans WC. Herbal Medicines. Evans and Evans' Pharmacopoeia, Fourth Edition, 1998.
- Frost E. Hareless Herbs? A review of the recent literature. *Am J Medicine*, 104: 170 1998.
- Fong BB. Integration of herbal medicine into modern medical practice: issues and prospects. *Integr Cases, Ther*, Sep; 1(5): 287, 2002.
- Henderson L, Yao QY, Reppas C, Gordon B, Arkin P. St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*, 54: 349 2002.
- Leak AJ. Potential hazards of perceptive herb and supplement use. *The American Society of Anesthesiologists*, 11: 117 2001.

6. Konvansiyonel ilaçlar, yiyecekler ve alkol ile etkileşimleri.
7. Spesifik hasta gruplarında (çocuklar, yaşlılar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, farklı genetik profile sahip kişiler) kullanım ile ilişkili bilgiler.
8. Kontrendikasyonları.
9. Gebelikte ve laktasyonda kullanım ile ilgili yeterli ve kapsamlı bilgiler bulunmamaktadır.

İnsanlar genellikle "doğal olan güvenlidir" sözüne dayanarak bu ürünleri son derece rahatlıkla ve yaygın şekilde kullanmaktadırlar. Buna bağlı olarak bu ilaçlarla görülen yan etkilerin sıklığında son yıllarda büyük artışlar olmuştur.

Bu yan etkilerin daha çok B tipi ilaç yan etkileri (önceden tahmin edilemeyen, dozla ilişkisi olmayan ve daha ciddi yan etkiler) olduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak, bitkisel tıp ve modern tıbbın geçerli bir integrasyona kavuşabilmesi için klinik ve farmakolojik çalışmalar birlikte yürütülmeli ve yan etkiler, özellikle ilaç etkileşimleri dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir. Bu şekilde, etkili olduğu düşünülen bitkisel ilaçların, modern tıp ile integrasyonu güvenli ve bilimsel bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Bitkisel tıp ve modern tıbbın geçerli bir integrasyona kavuşabilmesi için klinik ve farmakolojik çalışmalar birlikte yürütülmeli ve yan etkiler, özellikle ilaç etkileşimleri dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir.

Liide K, To R, G, H, D, S, M, V, A, S, R, B, M, C, H, D. Systematic reviews of complementary therapies: an annotated bibliography. Part 2: Herbal medicines. BMC Complementary and Alternative Medicine, 1: 5 2001.

Niggemann B, Gröber C. Side-effects of complementary and alternative medicine. Allergy, 58: 707 2003.

Schwartz LM. Herbal remedies: the other drugs your patients take. Official Journal of the Herbs Health Nurse., 22(3): 169 2004.

Sarı E, Fitosop, TEB Mised Dergisi, sayı 3-4: 4 2002.

Tomasoni AJ, Srinani K. Herbal medicines for children: an illusion or safety? Current Opinion in Pediatrics 13: 162 2001.

WHO. Programme on traditional medicines, Guidelines for the assessment of herbal medicines. Geneva, 1991.

WHO. Regulatory situation of herbal medicines: a worldwide review. Geneva, 1998.

WHO. Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva, 2001.

WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine, 2000.

WHO. Issues guidelines for herbal medicines. Bulletin of WHO, 82 (3): 2004.

Yerlihan E. Bitkilerle tedavide ozacumen rolü, TEB Mised Dergisi, sayı 3-4: 24 2002.