
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

# TÜRKİYE PİYASASINDA SATILAN BAZI BİTKİSEL ZAYIFLAMA ÜRÜNLERİNİN SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

**Emine Ceren CENGİZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NİSAN 2023**

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Emine Ceren CENGİZ

17/04/2023

# TÜRKİYE PİYASASINDA SATILAN BAZI BİTKİSEL ZAYIFLAMA ÜRÜNLERİNİN SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Emine Ceren CENGİZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2023

## ÖZET

Fazla kilo ve obezite dünya genelinde görülme sıklığı artan ve halk sağlığını tehdit eden önemli bir kronik sağlık sorunudur. Fazla kilo ve obeziteyle mücadele kapsamında öncelikle beslenme alışkanlıkların değişimi ve fiziksel aktivitede artış tavsiye edilmektedir. Bu önerilere karşın halk arasında kilo verme amacıyla bitkisel ürün kullanımın arttığı görülmektedir. Piyasada kolayca ulaşılabilen bitkisel ürünlerin etkinlik ve güvenilirlik değerlendirmelerinin yapılmaması nedeniyle ciddi sağlık sorunları görülebilmektedir. Bitkisel ürün kullanımlarına bağlı olarak bildirilmiş çok sayıda hepatotoksisite, kardiyotoksisite ve nefrotoksisite vakası bulunmaktadır. Bu çalışmada Türkiye piyasasından satın alınan beş farklı bitkisel zayıflama ürününde endotel, karaciğer ve böbrek hücrelerinde olası sitotoksik ve genotoksik etkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İnsan umbilical ven endotel hücre hattı (Huvec), İnsan hepatosellüler karsinoma hücresi (HepG2) ve Afrika yeşil maymun böbrek hücre hattı (Vero), bitkisel ürünlere (FI, MS, HS, TLS, CLJ kodlu) maruz bırakılarak sitotoksisite MTT testi ve genotoksisite alkali comet yöntemi ile belirlenmiştir. HS ve CLJ kodlu ürünler 1000 µg/ml konsantrasyonda Huvec hücrelerinde % canlılık düzeylerini sırasıyla %38,99 ± 4,95 ve %41,25 ± 4,54'e düşürmüştür. CLJ kodlu ürün Vero hücrelerinde de sitotoksisiteye neden olmuştur (%66.74 ± 4.80; $p<0,05$). MS kodlu ürün Huvec hücrelerinde, HS kodlu ürün ise HepG2 hücrelerinde 1000 µg/ml konsantrasyonda negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde DNA hasarında artışa neden olmuştur ($p<0,05$). Bitkisel zayıflama ürünlerinin olası zararları hakkında toplumu bilinçlendirme ve toksik etkilerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların devam etmesi halk sağlığı açısından oldukça önemlidir.

| | | |
|---|---|---|
| Bilim Kodu | : | 1021 |
| Anahtar Kelimeler | : | sitotoksisite, genotoksisite, zayıflama ürünleri, MTT, Comet, bitkisel ürünler |
| Sayfa Adedi | : | 92 |
| Danışman | : | Doç. Dr. Esra EMERCE |

# INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC AND GENOTOXIC EFFECTS OF CERTAIN HERBAL WEIGHT LOSS PRODUCTS SOLD IN THE TURKISH MARKET

(M. Sc. Thesis)

Emine Ceren CENGİZ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

April 2023

## ABSTRACT

Overweight and obesity are important chronic health problems that are increasingly prevalent worldwide and a threat to public health. In the context of combating overweight and obesity, changing diet patterns and increasing physical activity is recommended. Despite these recommendations, the use of weight loss herbal products is seen as increasing among the public. Serious health problems may occur due to the lack of efficacy and safety evaluations of herbal products that are easily accessible in the market. Numerous reported cases of hepatotoxicity, cardiotoxicity, and nephrotoxicity are associated with using herbal products. This study aims to evaluate the possible cytotoxic and genotoxic effects on endothelial, liver, and kidney cells in five different herbal weight loss products purchased from the Turkish market. Human Umbilical Vein Endothelial Cells (Huvec), Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (HepG2), and African green monkey kidney epithelial cells (Vero) were exposed to herbal weight-loss products (coded FI, MS, HS, TLS, CLJ) and assessed cytotoxicity with the MTT test and genotoxicity with the alkaline comet assay. HS and CLJ-coded products reduced the % viability levels (38.99 ± 4.95% and 41.25% ± 4.54%, respectively) in Huvec cells at 1000 μg/ml concentration. The CLJ-coded product also caused cytotoxicity in Vero cells (66.74% ± 4.80; $p<0.05$). MS caused a statistically significant increase in DNA damage in Huvec cells at a concentration of 1000 μg/ml compared to the negative control while HS showed increased DNA damage at the same concentration in HepG2 cells ($p<0.05$). Further studies to raise awareness of the public about the possible toxicity of herbal weight loss products and to determine their toxic effects are very important for public health.

Science Code : 1021
Key Words : cytotoxicity, genotoxicity, weight loss products, MTT, Comet, herbal products
Page Number : 92
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Esra EMERCE

# TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, beni yönlendiren danışmanım Doç. Dr. Esra EMERCE'ye,

Süreç boyunca farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, hem akademik hem de psikolojik olarak destek olan motive eden hocalarım Prof. Dr. İsmet ÇOK, Prof. Dr. Bensu KARAHALİL ve Prof. Dr. Ela KADIOĞLU'na,

Laboratuvar çalışmalarım esnasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa ARK'a,

Dostluğunu, bilgisini, enerjisini, desteğini esirgemeyen ve her konuda yanımda olan Arş. Gör. Dr. Aylin ELKAMA'ya,

Gazi Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Süreç boyunca zorlandığım anlarda beni pozitif düşünceleriyle iyileştiren arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca aldığım her kararda bana destek olan aileme çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET ..... iv

ABSTRACT ..... v

TEŞEKKÜR ..... vi

İÇİNDEKİLER ..... vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ..... x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... xi

RESİMLERİN LİSTESİ ..... xii

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... xiii

1. GİRİŞ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 5

2.1. Fazla Kilo ve Obezite ..... 5

2.2. Fazla Kilo ve Obezitenin Epidemiyolojisi ..... 6

2.2.1. Fazla kilo ve obezite etiyolojisi ..... 7

2.2.2. Fazla kilo ve obezitenin komplikasyonları ..... 8

2.2.3. Fazla kilo ve obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde yaklaşımlar ..... 9

2.3. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp ..... 10

2.4. Bitkisel Ürünler ..... 12

2.4.1. Bitkisel ürün kullanımının olumsuz etkileri ..... 14

2.5. Bitkisel Zayıflama Ürünleri ..... 16

2.5.1. Bitkisel zayıflama ürünlerinin toksik etkileri ..... 17

2.6. Fitovijilans Sistemi ..... 21

2.7. Çalışmada İncelenen Bitkisel Zayıflama Ürünlerinde Bulunan Bitkiler ..... 22

2.8. Hücre Ölümü ve Sitotoksisite ..... 31

2.9. Genotoksisite ve DNA Hasarı ..... 32

**Sayfa**

3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 35

3.1. Çalışmada Kullanılan Örnekler ..... 35

3.1.1. Test edilen örneklerin temini ..... 35

3.1.2. Test edilen örneklerin hazırlanışı ..... 35

3.2. Hücre Kültürü ..... 36

3.2.1. Hücre kültürü aşamasında kullanılan cihaz, gereç ve sarf malzemeler ..... 36

3.2.2. Hücre kültüründe kullanılan kimyasallar ve hücre hatları ..... 37

3.2.3. Hücre kültürü koşulları ..... 37

3.3. Sitotoksik Aktivitenin Belirlenmesi ..... 38

3.3.1. Sitotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanılan cihaz, gereç ve sarf malzemeler ..... 38

3.3.2. Sitotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanılan kimyasallar ..... 38

3.3.3. MTT yöntemi ile sitotoksik aktivitenin belirlenmesi ..... 39

3.4. Genotoksik Aktivitenin Belirlenmesi ..... 40

3.4.1. Genotoksik aktivite değerlendirilmesinde kullanılan cihaz, gereç ve sarf malzemeler ..... 40

3.4.2. Genotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanılan kimyasallar ..... 41

3.4.3. Alkali comet yöntemi ile genotoksik aktivitenin belirlenmesi ..... 41

3.5. İstatistiksel analiz ..... 42

4. BULGULAR ..... 43

4.1. Bitkisel Zayıflama Ürünlerinin Huvec, HepG2 ve Vero Hücre Hatlarında Sitotoksik Aktivite Değerlendirme Sonuçları ..... 43

4.2. Bitkisel Zayıflama Ürünlerinin Huvec, HepG2 ve Vero Hücre Hatlarında Genotoksik Aktivite Değerlendirme Sonuçları ..... 49

4.2.1. Huvec hücre hattı için genotoksik aktivite sonuçları ..... 50

4.2.2. HepG2 hücre hattı için genotoksik aktivite sonuçları ..... 53

4.2.3. Vero hücre hattı için genotoksik aktivite sonuçları ..... 55

5. TARTIŞMA ..... 57

**Sayfa**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 67

KAYNAKLAR ..... 69

ÖZGEÇMİŞ ..... 91

# ÇİZELGELERİN LİSTESİ

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan bitkisel zayıflama ürünleri ve üretici tarafından beyan edilen içerikleri ..... 35

Çizelge 4.1. Bitkisel zayıflama ürünlerine ait IC50 değerleri ..... 43

Çizelge 4.2. Huvec hücrelerine ait yüzde hücre canlılığı değerleri ..... 45

Çizelge 4.3. HepG2 hücrelerine ait hücre canlılığı değerleri ..... 46

Çizelge 4.4. Vero hücrelerine ait hücre canlılığı değerleri ..... 47

Çizelge 4.5. Bitkisel zayıflama ürünlerinin Huvec hücrelerindeki DNA hasarı sonuçları ..... 51

Çizelge 4.6. Bitkisel zayıflama ürünlerinin HepG2 hücrelerindeki DNA hasarı sonuçları ..... 53

Çizelge 4.7. Bitkisel zayıflama ürünlerinin Vero hücrelerindeki DNA hasarı sonuçları ..... 55

# ŞEKİLLERİN LİSTESİ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 3.1. Neubauer lamı ve hücre sayımında dikkate alınan alanlar..... 38

Şekil 4.1. Bitkisel zayıflama ürünlerinin Huvec, HepG2 ve Vero hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi..... 44

Şekil 4.2. Bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca Huvec hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları ..... 52

Şekil 4.3. Bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca HepG2 hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları ..... 54

Şekil 4.4. Bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca Vero hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları ..... 56

# RESİMLERİN LİSTESİ

**Resim** **Sayfa**

Resim 3.1. Abosrbansı ölçülen MTT plak örnekleri..... 40

Resim 4.1. Floresan mikroskopta 1: Huvec hücre hattında MS 1000 µg/ml, 2: HepG2 hücre hattında HS 1000 µg/ml, 3: Vero hücre hattında TLS 1000 µg/ml 4: Vero hücre hattında negatif kontrol görünümü..... 50

# SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| Simgeler | Açıklamalar |
|---|---|
| **%** | Yüzde |
| **cm** | Santimetre |
| **EDTA** | Etilendiamintetraasetik asit |
| **EtBr** | Etidyum bromür |
| **g** | Gram |
| **g/L** | Gram/litre |
| **HCl** | Hidroklorik asit |
| **HMA** | Yüksek erime noktalı agar |
| **kg** | Kilogram |
| **kg/m$^2$** | Kilogram/metrekare |
| **LMA** | Düşük erime noktalı agar |
| **mA** | Miliamper |
| **mg/gün** | Miligram/gün |
| **mg/kg** | Miligram/kilogram |
| **mg/lt** | Miligram/litre |
| **mg/ml** | Miligram/mililitre |
| **ml** | Mililitre |
| **NaCl** | Sodyum klorür |
| **NaOH** | Sodyum hidroksit |
| **nm** | Nanometre |
| **V** | Volt |
| **µg/ml** | Mikrogram/mililitre |
| **µg/µL** | Mikrogram/mikrolitre |
| **µm** | Mikrometre |
| **µM** | Mikromolar |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **ABD** | Amerika Birleşik Devletleri |
| **ATCC** | American Type Culture Collection |
| **ATP** | Adenozin trifosfat |
| **COVID-19** | Koronavirüs hastalığı 2019 |
| **CYP450** | Sitokrom P450 |
| **DDE** | Dikloro difenil dikloroetilensss |
| **DDT** | Dikloro difenil trikloroetan |
| **DEHP** | Di (2-etil hekzil) ftalat |
| **DILIN** | ABD Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü, İlaca Bağlı Karaciğer Hasarı Ağı |
| **DMEM** | Dulbecco's Modified Eagle's Medium |
| **DMSO** | Dimetil sülfoksit |
| **DNA** | Deoksiribonükleik asit |
| **DSÖ** | Dünya Sağlık Örgütü |
| **EC** | Epikateşin |
| **ECG** | Epikateşingallat |
| **EFSA** | Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi |
| **EGC** | Epigallokateşin |
| **EGCG** | Epigallokateşingallat |
| **FBS** | Fetal Sığır Serumu |
| **GMP** | İyi Üretim Uygulamaları |
| **GSYİH** | Gayri safi yurt içi hasıla |
| **HepG2** | İnsan hepatosellüler karsinoma hücresi |
| **HIV** | İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü |
| **HPV** | İnsan papilloma virüsü |
| **Huvec** | İnsan umbilical ven endotel hücre hattı |
| **IARC** | Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı |
| **IC50** | %50 inhibitör konsantrasyon |
| **ICP-MS** | İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi |
| **IL** | İnterlökin |
| **iNOS** | İndüklenebilir nitrik oksit sentaz |
| **LD50** | %50 öldürücü doz |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **LDH** | Laktat dehidrogenaz |
| **MEHP** | Mono (2-etil hekzil) ftalat |
| **MTT** | 3-(4,5-Dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromür |
| **OECD** | Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü |
| **PAI-1** | Plazminojen aktivatör inhibitör-1 |
| **PBS** | Fosfat tamponlu salin |
| **PPAR** | Peroksizom proliferasyonuyla aktive edilen reseptör |
| **RNA** | Ribonükleik asit |
| **SH** | Standart hata |
| **TNF -α** | Tümör nekroz faktör |
| **TÜFAM** | Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesindeki Türkiye Farmakovijilans Merkezi |
| **Vero** | Afrika yeşil maymun böbrek hücre hattı |
| **VKİ** | Vücut Kitle İndeksi |

# 1. GİRİŞ

Günümüzde obezite artık sadece belirli bireyleri etkileyen kozmetik bir sorun olarak değil, küresel boyutta tüm yaştaki bireyleri tehdit eden kronik bir hastalık olarak görülmektedir. Fazla kilo ve obezitenin gelişiminde başlıca sağlıksız beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivitede yetersizlik, genetik özellikler, stres gibi birçok etmenin rol oynayabileceği raporlanmıştır [1]. Dünya genelinde 1975 yılından bu yana obezite prevalansı yaklaşık 3 kat artmıştır. Yapılan çalışmalar, 2030 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %60'ının fazla kilolu veya obez olabileceğini göstermektedir [2]. Hem dünyada hem de ülkemizde yaygın şekilde görülen bu hastalık, bireylerin yaşam kalitelerini düşürmekle birlikte aynı zamanda birçok diğer kronik hastalık için de risk faktörü olarak bilinmektedir.

Dünya genelinde pek çok sağlık sorununa karşı tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri (TAT) kullanılmakta ve son yıllarda popülerliği artmaktadır. Ülkemizde de oldukça yaygın olarak kullanılan bu yöntemler, fazla kilo ve obeziteyi önleme amacıyla da tercih edilmektedir. Bu yöntemler arasında özellikle bitkisel ürünlerin kullanımı dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, bitkisel ürünlerin en fazla tercih edilen TAT yöntemi olduğu görülmektedir [3]. Obezite ve fazla kilo tedavisi amacıyla öncelikli olarak fiziksel aktivitede artış, sağlıklı beslenme ve bu yöntemlerin işe yaramaması durumunda medikal ve cerrahi yöntemler önerilse de birçok kişi hızlı ve kolay kilo verme umuduyla bitkisel zayıflama ürünlerine yönelmektedir [4]. Bitkisel zayıflama ürünleri, bitkilerin belirli kısımlarından elde edilen ekstreler, çaylar, tozlar veya kapsüller şeklinde sunulan takviye edici gıdalar olarak pazarlanmaktadır. Gün geçtikçe bitkisel ürün sayısı ve çeşitliliği artmakta, market, aktar ve internet aracılığı ile satışları sağlanmaktadır [5]. Bitkisel ürünler, kullanıcılar tarafından doğal, kolay ulaşılabilir ve uygun fiyatlı olduğu için tercih edilmektedir [6]. Ancak doğal olduğu için 'zararsız' olduğu düşünülen bitkisel ürünlerin kullanımı ile ilgili pek çok olumsuz sağlık durumu ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde ve dünyada, doğal ve zararsız olduğu düşünüldüğü için kullanım limitlerinin üzerine çıkılması, alerjik etki görülmesi, bitki-ilaç etkileşimi, bitkilerin yetiştirilmesi, hasat ve depolama sürecinde toksik element kontaminasyonu, bitkisel ürüne üretici tarafından ilaç etken maddesi eklenmesi, yanlış tanımlanmış bitki kullanımı gibi nedenler de son üründe beklenmedik toksisiteye katkı vermekte ve pek çok advers olay bildirilmektedir [7]. Bitkisel zayıflama ürünlerinin yaygın ve bilinçsiz kullanımı, bu ürünlerin yeterli etkinlik ve güvenilirlik bilgilerinin olmaması nedeniyle toksikolojik riskleri artırmaktadır. Meydana

gelen bu etkilerin çok çeşitli ve değişken olabildiği görülmektedir. Bitkisel ürünler ile ilişkili toksik etkilerin başında kardiyotoksisite, nefrotoksisite ve hepatotoksisite yer almaktadır [8-10]. Bununla birlikte piyasada yer alan destekleyici bitkisel ürünler ile ilgili toksisite testleri yapılmamakta, ülkemizde Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından verilen ürün izinlerinde ise bu testler talep edilmemektedir. Bu kalite ve güvenlik sorunlarının gerekli düzenlemelerle önlenebilmesi mümkün olmakla birlikte küreselleşme ile birlikte hammadde ve son ürünlerin uluslararası pazarda da satışa sunulabilmesi dolayısıyla üretim standartları ve yönetmeliklerde ülkeler arası farklılıklar mevcut olabilmektedir [11].

Hücre ölümü, hücre döngüsünde meydana gelen ve hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan biyolojik bir olaydır [12]. Çok hücreli canlılarda hücresel bütünlüğün korunmasında hücre ölümü düzenleyici bir roldedir. Ancak fiziksel ve kimyasal çeşitli faktörlerin varlığı hücre ölümüne neden olabilmekte istenmeyen şekilde sitotoksisite oluşturmaktadır. Bir maruz kalım senaryosunda, temel toksisite testlerinden sitotoksisitenin belirlenmesi etkenin toksikolojik niteliğinin belirlenmesi açısından önemli olmaktadır [13]. Kanser küresel boyutta yaygın bir sağlık sorunu olup dünya genelinde hastalığa bağlı ölüm nedeni olarak ön sıralarda yer almaktadır [14]. Mevcut çalışmalar ve istatistikler göz önünde bulundurularak 2040 yılında kanser vakası sayısının 28,4 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir [15]. Kanser etiyolojisinde yer alan faktörlerin belirlenmesi, bu risk faktörlerinin kontrol altında tutulması veya tamamen kişilerin hayatından bertaraf edilmesi ile kanser insidanslarında düşüş olabileceği bilinmektedir [14]. Dünya genelinde yaygın olarak ‘doğal ve zararsız’ olduğu düşüncesiyle kullanılan bazı bitkisel ürünlerin kanser riskini artırabileceğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır [16]. Bu nedenle bitkisel ürünlerin hücre ölümü ve DNA hasarı üzerine potansiyel etkilerinin araştırılması değerlidir.

Bitkisel zayıflama ürünlerindeki çeşitlilik ve bu ürünlerin kullanımındaki artış dikkat çekmekte olup halk sağlığını koruma amacıyla bu ürünlerle ilgili toksikolojik incelemelerin artması gerekmektedir. Bu tez çalışmasında mevcut literatür gözden geçirilerek Türkiye piyasasında satışa sunulmuş, farklı formlarda olan bitkisel zayıflama ürünlerinin sitotoksik ve genotoksik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Tez çalışması kapsamında internet satışı, market ve aktardan temin edilen 5 farklı bitkisel zayıflama ürününün, insan umbilical ven endotel hücre hattı (Huvec), insan hepatosellüler

karsinoma hücresi (HepG2) ve Afrika yeşil maymun böbrek hücre hattı (Vero) üzerinde 2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) yöntemi ile sitotoksik aktiviteleri ve tek hücre jel elektroforez (alkali comet) yöntemi ile genotoksik etkileri belirlenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Fazla Kilo ve Obezite

Fazla kilo veya obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, sağlığı bozabilecek aşırı yağlanmanın görüldüğü karmaşık, çok faktörlü, kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Obeziteyi veya fazla kiloyu sınıflandırmak için genellikle basit antropometrik ölçümlerden yararlanılmaktadır. "Vücut Kitle İndeksi (VKİ)" değeri vücut boyutunun en yaygın kullanılan ve basit ölçüsü olup sıklıkla bir popülasyondaki obezite prevalansını tahmin etmek için kullanılmaktadır. Bu değer, vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin boyun metre cinsinden değerinin karesine bölünmesiyle bulunur ($kg/m^2$) [17]. Buna göre yetişkinler için aşırı kilo 25-29,99 $kg/m^2$ arasında değişen bir VKİ ile tanımlanırken obezite 30 $kg/m^2$'ye eşit veya daha büyük bir VKİ ile tanımlanmaktadır. Bunun yanı sıra obezite, sınıf 1 (30–34,9 $kg/m^2$), sınıf 2 (35–39,9 $kg/m^2$) ve sınıf 3 ($\geq$ 40 $kg/m^2$) olarak alt sınıflandırmaya sahiptir. Obeziteyi tanımlamak için kullanılan VKİ kategorileri, bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde yaşa ve cinsiyete göre değişmekte, kilo durumu gelişme tabloları ile değerlendirilmektedir [18]. Çocuklarda boy-kilo oranıyla elde edilen VKİ sonuçları, DSÖ tarafından oluşturulan persentil çizelgeleri ile değerlendirilmektedir [4]. Yaşa ve cinsiyete göre oluşturulmuş bu çizelgelerde 0-2, 2-5, 0-5, 5-10, 5-19 yaş arası olmak üzere farklı çizelgeler bulunmaktadır [19-21]. Bu çizelgelere göre 5 yaş altı çocuklarda fazla kilo 97. persentil ve üzeri olarak tanımlanırken 99. persentil ve üzeri obezite olarak tanımlanmaktadır. 5-19 yaş arası çocuklarda ise fazla kilo 86-97. persentil arası, obezite ise 97. persentil ve üzeri olarak tanımlanmaktadır [4].

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değerleri, fazla kilo ve obezite için rehberlik etse de, VKİ, bireyler arasında farklılıklar gösterebilen ve dar bir VKİ aralığında büyük ölçüde değişebilen vücut yağ dağılımı ve abdominal yağ kütlesindeki değişimi hesaba katmamaktadır. Aşırı karın içi yağ, genel adipoziteden daha çok, obezite ile ilişkili morbidite riskini işaret etmektedir. Bu nedenle, bel çevresi ve bel-kalça oranı ölçümleri, klinik ve araştırma ortamlarında düzenli olarak kullanılan yöntemlerdir [22]. Yapılan çalışmalarda fazla kilo ve obezite tanımlaması için yapılan VKİ, bel çevresi gibi ölçümlerin tek başına anlamlı olmadığı ve birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [23, 24]. DSÖ tarafından bel çevresi için belirtilen sınır noktalar; kadınlar için >80 cm, erkekler için >94 cm olarak belirtilmiştir. Bu değerlerin üstüne

çıkıldıkça metabolik komplikasyon riskinin arttığı vurgulanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu ise bel çevresi ölçüleri için coğrafya farklılığını göz önünde bulundurarak bir sınıflandırma yapmıştır. Buna göre bel çevresi ölçüleri, obezite tanımlamasında Avrupa için kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm iken Güney Asya, Çin ve Japonya için kadınlarda >80cm, erkeklerde >90 cm olarak belirtilmiştir [25]. Bel çevresi ile ilgili veriler, obeziteyle birlikte gelişebilecek hastalıkların riskini göstermesi açısından oldukça önemlidir [26]. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre VKİ ile birlikte değerlendirildikten sonra bel çevresindeki %10'luk bir artışın hem kadınlarda hem de erkeklerde 1,48 kat daha yüksek mortaliteye neden olduğu gözlenmiştir [24].

### 2.2. Fazla Kilo ve Obezitenin Epidemiyolojisi

DSÖ 2021 yılı verilerine göre dünya genelinde obezite prevalansı 1975-2016 yılları arasında yaklaşık 3 kat artış göstermiştir. 2016 yılında, 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkin "fazla kilolu" olarak tanımlanmıştır. Bu yetişkinlerin 650 milyondan fazlası ise obezdir. Obezite yalnızca yetişkinleri değil, çocukları da tehdit eden ciddi bir küresel sorundur. Çocuk ve ergenlerde de obezite sıklığında artış olduğu bilinmektedir. DSÖ verilerine göre 1975 yılında 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerin yalnızca %1'inden daha azının obez olduğu bilinirken 2016 yılında bu sonuç %18'in üzerine çıkmıştır [17]. Yaş grubu, cinsiyet, ve gelişmişlik düzeyi fark etmeksizin küresel bir sağlık sorunu olan obezite için yapılan çalışmalar, 2030 yılında dünya nüfusunun %57,8'inin (3,3 milyar) fazla kilolu veya obez olabileceğini göstermektedir [2, 27]. 2017 yılı Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) raporunda dünya çapında yetişkinler arasındaki obezite sıklığı verilerinde, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (%38,2) ilk sırada yer alırken Japonya (%3,7) son sırada yer almıştır. Raporda OECD ortalaması ise popülasyonun %19,5'i olarak belirtilmiştir [28]. 2022 yılı DSÖ Avrupa Bölgesel Obezite Raporu'na göre genellikle erkekler arasında fazla kilo ve obezite prevalansının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. DSÖ, fazla kilo ve obezitenin Avrupa Bölgesi'nde 5 yaşın altında yaklaşık 4,4 milyon çocuğu etkilediğini belirtmektedir. Aynı bölgede 5 yaşın altındaki çocuklar arasında fazla kilo ve obezite yaygınlığı sonuçlarına göre Ukrayna %15'in üzerinde oranla ilk sırada yer almaktadır. 5-9 yaş arası çocuklarda ise fazla kilo ve obezite sıklığında İtalya, Yunanistan, Malta ilk üç sırada yer almaktadır. DSÖ 2022 yılı raporunda, Türkiye'de yetişkinler arasında fazla kilo prevalansı %66,8 ve obezite prevalansı ise %32,1 olarak belirtilmiştir. Kadınlarda fazla kilo prevalansının %69,3 ve erkeklerde %64 iken obezite

prevalansının kadınlarda %39,2 ve erkeklerde %24,4 olduğu görülmüştür [29]. 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010' raporunda Türkiye'de 0-5 yaş arası çocuklarda obezite sıklığı %5,5 iken 6-18 yaş arasında obezite sıklığı %8,2 olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada fazla kilolu (pre-obez) olan birey sıklığı 0-5 yaş arasında %17,9 ve 6-18 yaş arasında %14,3 olarak bulunmuştur [30].

### 2.2.1. Fazla kilo ve obezite etiyolojisi

Obezite ve fazla kilonun temel nedeni, tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliği ve fazla enerjinin adipoz dokuda birikmesi olarak tanımlanmaktadır [31, 32]. Tüm dünyada yağ ve şeker oranı yüksek, enerjisi yoğun gıdaların alımının artması ve fiziksel hareketsizlikteki artışın bu enerji dengesizliğini artırdığı bilinmektedir [29, 33]. Obezitenin kök nedenleri arasında genetik, epigenetik, nörohormonal mekanizmalar gibi biyolojik faktörler, ilişkili kronik hastalıklar, sağlığın sosyal belirleyicileri, çevre, psikolojik faktörler yer almaktadır [34]. Fazla kilo ve obezitenin oluşumu ve gelişimi için birçok içsel ve dışsal sebep olduğu belirtilse de, bu durumun tek bir sebeple açıklanamayacağı bilinmektedir. Bu nedenle yapılan çeşitli araştırmalar, endokrin bozucu olarak hareket eden kimyasalların da metabolizma ve kilo alımı dengesini etkileyerek obezite oluşumunda etkili olabileceğini göstermektedir [32]. Endokrin bozucu kimyasalların, obezite oluşumunda etkili olan lipid metabolizması ve adipogenez sistemlerini etkilediği bilinmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların obezite üzerine etkisi; adipoz doku ile ilgili endokrin yolaklarını, iştah ile ilgili hormonları, insülin duyarlılığını ve lipid metabolizmasını etkilemesi ve adiposit sayısının ve boyunun artmasına neden olması şeklinde ifade edilmektedir. Dikloro difenil trikloroetan (DDT) ve metaboliti olan dikloro difenil dikloroetilen (DDE), di (2-etil hekzil) fitalat (DEHP) ve metaboliti olan mono (2-etil hekzil) fitalat (MEHP) bu maddelere örnektir [32, 35, 36]. Endokrin bozucu kimyasallar ve obezojenlerin potansiyel mekanizmasının peroksizom proliferasyonuyla aktive edilen reseptör (PPAR-γ) aktivasyonu aracılığı ile olduğu, buna bağlı olarak adiposit sayısı ve boyutunun artarak obezite geliştiği bilinmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların sadece adipoz dokuya değil, beynin yeme davranışlarında etkili olan bölgesi olan hipotalamus üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir [37].

Dünya genelinde obezite prevalansındaki artışla birlikte obezitenin mekanizmasına yönelik çalışmalar da artmaktadır. Sempatik sinir sisteminin metabolizma üzerine etkili olduğu

bilinmekte olup pankreatik insülin salımı ve adipoz doku lipolizi obezitede rol oynamaktadır. Bu bağlamda öne sürülen bir fikir ise ödül eksikliği teorisidir [38, 39]. Ödül eksikliği teorisi, nörokimyasal olarak kişinin günlük aktivitelerinden keyif alamaması olarak tanımlanabilir [39]. Bu teoride, homeostatik bir ihtiyaç olmamasına rağmen azalan dopaminerjik sinyaller sebebiyle lezzetli yiyecek tüketim isteğinde artış görüldüğü belirtilmiştir. Gıda alım dengesindeki önemli etkenlerden biri de serotonin sinyallerindeki artış ve azalış olup hipotalamusta serotonin azalmasının aşırı gıda tüketimini tetiklediği öne sürülmektedir. Benzer şekilde gastrointestinal hormonlar vücudun enerji ihtiyacına göre gıda alımı ile ilgili davranışları etkilemektedir. Bu hormonların obez olan ve obez olmayan bireylerde farklı konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür. Obezitede rol oynayan bir diğer hormon ise leptindir. Adipoz dokudan salgılanan leptinin vücut yağı fazla olan bireylerde daha yüksek seviyede görülmektedir [38].

Obezite patojenezi ile ilgili çalışmalara bakıldığında genetik faktörlerin etkili olduğu görülmektedir. Yapılan araştırmalar obezitenin kalıtsal bir enerji homeostazında bozukluk olabileceğini belirtmektedir ve VKİ ile ilgili kalıtsallık oranının %40-%70 arasında olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca obezite ile ilgili olarak leptin reseptörleri, melanokortin alıcıları, pro-opiomelanokortin kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların etkili olduğu vurgulanmaktadır Ancak sadece bir gende meydana gelen hatanın obezite patojenitesini tam olarak açıklayamayacağı açıktır [31]. Bununla birlikte obezite ve genetik yatkınlık arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, ailede aşırı obez kişi varsa bireyin aşırı obezite riskinin toplumdan çok daha yüksek olduğu görülmüştür [40].

### 2.2.2. Fazla kilo ve obezitenin komplikasyonları

Obezitenin, vücudun birçok fizyolojik işlevine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Obezite tek başına bile önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte aynı zamanda birçok bulaşıcı olmayan hastalık için temel risk faktörlerinden biridir. Bu hastalıkların başında koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, belirli kanser türleri, tip 2 diyabet, psikolojik bozukluklar gelmektedir. Bu hastalıkların meydana gelme riskinin VKİ'deki artışla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [41]. Ayrıca adipoz doku toksik maddelerin potansiyel birikim bölgeleri olduğundan obezite oldukça önemli bir konudur [32]. Adipozitenin artmasına bağlı olarak adipokin salımı artmaktadır. Adipozitenin artmasına bağlı olarak adipokin salımı artmaktadır. Adipokinlerden ise tümör nekroz faktörü (TNF)-α, interlökin

(IL)-1, ve IL-6 salındığı bilinmektedir. TNF-α salgılanmasının artışı sonucunda pankreas, karaciğer ve yağ depolarındaki inflamasyon artmaktadır. Adipokin artışının insülin direnci, hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Tüm bu bilgilerle birlikte obezitenin kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, kanser ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür [42]. Obezitenin kolon, böbrek, karaciğer kanseri, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise meme, pankreas, yumurtalık, özofagus kanseri başta olmak üzere 13 farklı kanser tipinin gelişimi ve bu sebeple meydana gelebilecek ölüm riskini artırdığı bilinmektedir [29]. Kronik hastalıkların yanı sıra uyku bozukluğu problemleri, psikolojik rahatsızlıklar ve osteoartrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarında da obezite ile ilişki saptanmıştır [31, 43-45]. Yakın zamanda etkilenilen COVID-19 pandemi sürecinde yapılan araştırmalar da obezitenin, COVID-19'a yakalanma riskini %46, hastaneye yatış riskini %113 ve ölüm riskini % 48 artırdığını göstermiştir [46].

Ekonomik açıdan ele alındığında, günümüzde obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların maliyetleri de artmaktadır. Obezite aynı zamanda üretkenliğin azalması, sakatlık, kaybedilen yaşam yılları ve düşük yaşam kalitesi gibi dolaylı maliyetlere de neden olur. Fazla kilo ve obezite ile ilgili koşullar nedeniyle, OECD ülkelerindeki gayri safi yurtiçi hasılanın (GSYİH) %3,3 oranında azaldığı ve toplam vergi gelirinin %1'inin fazla kilo ve obezite için harcandığı tahmin edilmektedir [47]. Obezitenin küresel ekonomik yükü ile ilgili olarak, nüfus artışı ve yaş dağılımı gibi değişkenler de göz önünde bulundurularak yapılan çalışmalar sonucunda, 2020 yılında 2 trilyon ABD doları olan obezite ve fazla kilonun ekonomik maliyetinin, 2030 yılında 3 trilyon doları aşacağı hesaplanmıştır. 2060 yılında ise dünya nüfusunun %88'inden fazlasının fazla kilolu ve obez olacağı, aynı zamanda obezite ve fazla kilonun ekonomik maliyetinin 18 trilyon dolardan fazla olabileceği tahmin edilmektedir. Fazla kilo ve obezite maliyetinin 2060 yılında Türkiye için GSYİH'nin %3,18'ini (133 milyar ABD doları) aşacağı tahmin edilmektedir [48].

### 2.2.3. Fazla kilo ve obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde yaklaşımlar

Fazla kilo ve obezite büyük ölçüde önlenebilir hastalıklardır. Çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi amacıyla doğumdan sonraki ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmenin, doğumdan sonraki 24 aya kadar emzirmenin devamının önemi vurgulanmaktadır. Ek olarak annenin sağlıklı beslenmeye teşvik edilmesi oldukça önemlidir. Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktive ise her yaştaki birey için oldukça önemlidir. Ayrıca sağlık sisteminde

multidisipliner yaklaşım sağlanmalı ve her bireyin sağlık hizmetlerine eşit şekilde erişimi sağlanmalıdır. Fiziksel aktivite bireyin yaşamına düzenli olacak şekilde entegre edilmeli ve bunun için gerekli yatırımlar yapılmalıdır [49].

Fazla kilo ve obezitenin tedavisinde ise farklı yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler yaşam tarzının değiştirilmesi, kilo kaybının sağlanması, farmakoterapi ve cerrahi yöntemler olarak listelenebilir. Fazla kilo ve obezite tedavisi için öncelikle kilo kaybının sağlanması amacıyla fiziksel aktivitenin ve alışkanlıkların değiştirilmesi ile kişinin yaşam tarzında değişiklik yapması önerilmektedir [4]. Bu amaçla fiziksel aktivitede artış, kalorisi azaltılmış bir diyet programı, porsiyon kontrolü, davranış ve alışkanlıklarda değişiklikler hedeflenir. Bir diğer tedavi yöntemi ise farmakoterapidir. Yaşam tarzında değişikliğe gidilmesine rağmen VKİ ≥30 kg/m$^2$ olan ve VKİ ≥27 kg/m$^2$ (komorbidite varlığı durumunda) olan hastalarda tedavi için farmakoterapi yöntemine başvurulmaktadır. ABD'de onaylanan ve kullanılan 5 ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar; orlistat, lorcaserin, liraglutide, phentermine/topiramate ve naltrexone/ bupropion olarak gösterilebilir [50, 51]. Ülkemizde fazla kilo ve obezite tedavisinde ruhsat almış iki ilaç ise orlistat ve liraglutiddir. Orlistat bir lipaz inhibitörü olup bağırsaktaki yağ emilimini azaltmaktadır [50]. Liraglutid ise pankreasta insülin sekresyonunu artırarak yükselmiş glukagon seviyelerini azaltmaktadır [52]. VKİ ≥40 kg/m$^2$ (ilaç kullanmaması gereken hastalarda) olan ve uygulanan yöntemlere karşın VKİ ≥35 kg/m$^2$ olan hastalarda cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Bariatrik cerrahi yöntemlerine psikolog, kardiyolog, endokrinolog, obezite cerrahı üyelerinden oluşan bir ekip karar vermektedir [4].

Tüm bu tedavi yöntemlerinin yanı sıra obezite ve kilo kontrolü amacıyla bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinden yararlandıkları da görülmektedir. Bu yöntemler arasında bitkisel ürün kullanımı, akupunktur, homeopati ve hipnoz bulunmaktadır [53].

### 2.3. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) kavramı, DSÖ tarafından, konvansiyonel tıbbın bir parçası olmayan uygulamalar olarak tanımlanmaktadır [54]. 1998 yılında kurulan ABD Ulusal Tamamlayıcı ve İntegratif Sağlık Birimi (NCCIH) ise 'tamamlayıcı ve alternatif tıp' kavramı yerine 'bütüncül (integratif) sağlık anlayışı' kavramını kullanmaktadır. Bütüncül

sağlık kavramı, tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin geleneksel tıp yöntemlerine entegre edilerek bütünsel bir sağlığı hedeflemektedir. Tamamlayıcı sağlık yaklaşımları, NCCIH tarafından 'beslenme', 'psikolojik', 'fiziksel', 'psikolojik ve fiziksel' olmak üzere dört temel gruba ayrılmıştır. Beslenme grubu; diyet takviyeleri, probiyotik ve bitkisel ürünler, özel diyetleri karşılamaktadır. Psikolojik yaklaşımlar, farkındalığı sağlamayı amaçlamaktadır. Psikolojik ve fiziksel yaklaşımlar ise yoga, sanat terapisi, meditasyon, tai chi gibi yöntemleri kapsamaktadır. 2012 yılında, yetişkinler arasında yaygın olarak kullanılan tamamlayıcı yöntemler araştırılmış, doğal ürünlerin %17,7 oranı ile ilk sırada yer aldığı görülmüştür [55].

Ülkemizde, tamamlayıcı ve alternatif tıp ile ilgili amaçlar 'T.C. Sağlık Bakanlığı Stratejik Plan 2013- 2017' kapsamında belirtilmiştir. Bu plan kapsamında geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarını kapsayan düzenlemeleri geliştirmek amaçlanmıştır [56]. T.C. Sağlık Bakanlığı ise tamamlayıcı veya alternatif tıp kavramını, konvansiyonel tedavi yöntemlerine ilave olarak kullanılan yöntemler olarak tanımlamaktadır. Ek olarak bu yöntemleri uygulamadan önce mutlaka doktor ile iletişimde olmayı tavsiye etmektedir [57]. 2014 yılında Resmi Gazete'de 'Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği' yayınlanmıştır. Yönetmelik kapsamında akupunktur, fitoterapi, sülük uygulaması, kayropraktik, larva uygulaması, proloterapi, ozon uygulaması, müzikterapi, apiterapi, hipnoz, homeopati, kupa uygulaması, mezoterapi, osteopati, refleksoloji olmak üzere on beş uygulama tanımlanmış ve uygulama esasları belirtilmiştir [58].

Jatau ve ark. (2016) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme çalışmasında, acil serviste yatan hastalar arasında en yaygın olarak kullanılan TAT yönteminin bitkisel ürünler olduğu ifade edilmektedir. Hastalar tarafından, TAT kullanımı için en sık bildirilen nedenlerden bazıları soğuk algınlığı, enfeksiyon, ağrı ve hipertansiyondur [3].

2002 yılında, 31 044 kişi gerçekleştirilen bir çalışmaya göre, ABD'de yetişkinlerin %36'sının tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri kullandığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda doğal ürün kullanımı %18,9 sıklığında olurken meditasyon %7,6 ve yoga %5,1 olarak ifade edilmiştir [59]. 2009 yılında yapılmış bir çalışmaya göre, TAT dünya nüfusunun %80'inden fazlası tarafından kullanılmaktadır [60]. DSÖ tarafından yayınlanan rapora göre 2018 yılında, 194 üye devletin 98'inin tamamlayıcı tıp yöntemlerini uyguladığı belirtilmektedir [54].

Ülkemizde Kayseri ilindeki bir aile sağlığı merkezinde başvuran 1 100 katılımcı ile geleneksel veya alternatif tıp uygulamalarını tercih etme durumlarının araştırıldığı çalışmada, katılımcıların %98,4'ünün geleneksel/alternatif tıp uygulamalarından en az birini duyduklarını ifade etmiştir. En yaygın olarak bilinen uygulama ise %9,3 ile bitkisel ürünler olmuştur [61]. 2007 yılında, Eskişehir'de 300 katılımcı ile yapılan anket çalışması ile TAT kullanımı, nedenleri ve çeşitleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, katılımcıların %60'ının TAT yöntemlerini kullandığı görülmüştür. Bu yönelimde sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik durumu ve ekonomik sebeplerin TAT kullanımında etkili olduğu görülmüştür. En yaygın kullanılan yöntemin %30 ile bitkiler olduğu raporlanmıştır [62].

TAT uygulamaları sağlık sorunlarının tedavisi, önlenmesi amacıyla halk tarafından yaygın olarak kullanılmasına rağmen geleneksel tıp uygulamalarının dışında kaldığı ve etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yeterli bilimsel bilgi bulunmaması nedeniyle toksikolojik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### 2.4. Bitkisel Ürünler

Tamamlayıcı ve alternatif tıbbın hem dünyada hem de ülkemizde en yaygın kullanılan tipi bitkisel ürünlerdir. Bitkilerin insanlık tarihi boyunca terapötik etkileri olduğu bilinmekte ve insanlar tarafından sağlığı geliştirmek ve hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde halk tıbbında yer alan çok sayıda bitkiden halen yararlanılmaktadır. Tıp ve eczacılık alanındaki ilerlemelerin ardından bu bitkilerden elde edilen önemli ilaç hammaddeleri bilimsel kanıta dayalı yaklaşımlarla modern tedavide yer almaktadır. Bitkisel ilaçlar ile ilgili önemli gelişmeler 17-18. yy.da gerçekleşmiş, bu süreç bitkisel preparatların tıbbi özelliklerinin incelenmesiyle başlamıştır. 1785 yılında kardiyotonik yüksükotu ekstresinden keşfedilen digoksin, doz kontrollü ilaçların geliştirilmesinin önünü açmıştır. Ardından haşhaş bitkisinden izole edilen morfinin ağrı tedavisinde kullanımı söz konusu olmuştur [63]. Günümüzde halen yaygın olarak kullanılan sentetik antiinflamatuvar ajan asetil salisilik asitin ilk olarak 1800'lü yıllarda söğüt ağacının kabuğundan elde edilen salisin türevi olduğu bilinmektedir [64]. Günümüzde, kanser tedavilerinin %60'ından fazlasının doğal ürünler temel alınarak geliştirildiği bilinmektedir. Vinkristin, vinblastin, paklitaksel, irinotekan ve etoposit günümüzde antikanser olarak kullanılan bitkisel kaynaklı ajanlara örnektir [65, 66]. Geçtiğimiz yüz yıl boyunca tüm dünyada sentetik farmasötik madde üretimi popüler olsa

da, bitkilerden elde edilen izole maddeler veya onların yarı sentetik türevlerinden elde edilen ilaçlar kayda değer düzeyde kullanılmaktadır. Dünya çapında reçete edilen ilaçların yaklaşık %25'inin bitkilerden elde edildiği bilinmektedir [67].

Bitkisel ilaçların kullanımı, modern eczacılık mevzuatına uygun olarak geliştirildiğinden geleneksel tıpta etkin olarak kullanılması, bilimsel alt yapısından dolayı oldukça değerlidir. Bununla birlikte, ilaç kategorisinde yer almayan, ilaç düzenlemelerine tabi olmayan bitkisel ürünlerin tedavi veya koruyucu amaçlarla kullanımı bilim çevrelerince dikkatle izlenmektedir. Bu ürünler arasında geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, nutrasötikler, bitkisel çaylar, takviye edici gıdalar yer almaktadır. Türkiye'de ve Avrupa Birliği ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise en az 30 yıldır geleneksel kullanımı bibliyografik olarak kanıtlanmış, geleneksel kullanım ile uyumlu endikasyonu bulunan; haricen, oral veya inhalasyon yoluyla kullanılan beşerî tıbbi ürünler, ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 'Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği' ile değerlendirilmektedir. Bu ürünler reçeteli satılmamakta, tedavi takibi olmaksızın kullanılmaktadır. Ruhsat başvuru sürecinde bu ürünlerin farmasötik dozaj formu, raf ömrü, uygulama yolu, ürün bileşimindeki bitkilerin etkinliğine ve güvenliğine dair uzman raporları literatür derlemeleri ile sunulmaktadır. Ayrıca ürünün stabilitesi, üretim akış şeması, üretim formülü, üretim işlemleri validasyonu, bitmiş olan ürünün kontrol yöntemleriyle ilgili belgeler de hazırlanır. Ruhsat aldıktan sonra ürünlerin satışı eczanelerden yapılmaktadır [68]. Her ne kadar sadece uzman raporları ile ruhsat almış olsa da bu bitkisel ürünlerin Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılıyor olması önemlidir. İlaç dışı bitkisel ürünlerde toksikolojik açıdan esas endişe verici grup Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın uygulamaları kapsamında piyasaya sunulan başta takviye edici gıdalar olmak üzere, çeşitli bitkisel çaylar, aktarlar ve marketlerde satılan bitkisel ürünlerdir [69, 70].

Günümüzde bitkisel ürünler akut ve kronik hastalıklar için kullanıldığı gibi herhangi bir semptom olmaksızın bağışıklık sistemini güçlendirme amacıyla da kullanılabilmektedir [71-73]. Bitkisel ürünler; ilaçların yan etkilerinden kaçınmak, daha ucuz olması ve doğal ürünlerin zararsız olacağı inancına sahip olma gibi sebeplerle tercih edilmektedir [74]. Bitkisel ürünlerin kullanım sıklığı ve kullanıcı profilleri hakkında yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bitkisel ürünler sağlıklı ve hasta yetişkinlerde olduğu kadar çocuk ve gençlerde, riskli gruplar arasında yer alan yaşlılar ve gebelerde de sıklıkla kullanılmaktadır [75-78]. ABD'de bitkisel ürün kullanımı 1970'lerde %28 sıklığında iken, 2003-2006 yılları

arasında bu sıklık yaklaşık %50'ye yükselmiştir. Özellikle yetişkin kadınların bitkisel ürün kullanım oranının daha yüksek olduğu raporlanmıştır [79].

### 2.4.1. Bitkisel ürün kullanımının olumsuz etkileri

Tüm dünyada bitkisel ürünlerin hastalıklardan korunma ve tedavi amaçlı olarak TAT kapsamında kullanımı her geçen gün artsa da, bitkisel takviyelerin kullanımının bazı potansiyel riskleri olduğu bilinmektedir. Bu sebeple toplumda bitkisel ürünlerle ilgili farkındalığı ve bilinci artırmak çok önemlidir [80]. Bitkisel ürünlerin kullanımı ile birlikte ciddi advers etkiler görülebilmektedir. Bitkisel ürün kullanımına bağlı olarak DSÖ veri tabanında bildirilmiş 16 000'den fazla vaka olduğu bilinmektedir. En fazla bildirilen advers etkilerin hepatit, hipertansiyon, anjiyoödem, ölüm olduğu belirtilmektedir [67]. Bununla birlikte, yaşanan olumsuz etkilerin geri bildirimi isteğe bağlı olduğundan bitkisel ürünlerin toksik etkilerinin sıklığı net olarak bilinememektedir [80]. Bu nedenle, bitkisel ürünlerin güvenliği konusunda ciddi endişeler bulunmaktadır. Yaşanılan olumsuz etkiler veya yapılan çalışmalar sonucunda zaman içinde kullanımı bulunan bitkisel ürünlerin yasaklanmaları veya kullanımının kısıtlandığı örnekler mevcuttur. Örneğin 2014 yılında İngiltere'de, epilepsi ve kalp hastalıklarını tedavi etme amacıyla kullanılmış olan *Adonis vernalis* için günümüzde yapılan çalışmalar sonucu haricen kullanımında herhangi bir doza izin verilmezken yalnızca dahili kullanım için maksimum günlük kullanım dozu 300 mg olarak belirlenmiştir [81, 82]. Benzer şekilde 2001 yılında, karakafes otu olarak bilinen *Symphytum officinale* kullanımı üzerine bildirilen hepatotoksisite vakaları sebebiyle ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ürün piyasadan geri çekilmiştir. Benzer şekilde 2004 yılında kilo verme amacıyla kullanılan *Ephedra* içeren bitkisel ürünler, bildirilen kardiyovasküler vakalar sebebiyle FDA tarafından yasaklanmıştır [67]. Bitkisel ürünlerle ilgili literatürde vaka raporu, vaka serileri ve *in vitro* çalışmalar mevcut olmakla birlikte bitki çeşidinin fazlalığı ve çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle toksisite çalışmalarına ihtiyaç görülmektedir [83]. TAT ürünlerinin, ilaç olmadıkları ve doğal oldukları düşüncesiyle kullanımın artmasına karşın pek çok kullanıcı tarafından ürünlere bağlı olarak yan etkiler bildirilmiştir. Örneğin, yılda yaklaşık 46 000 hastanın başvuru yaptığı acil serviste yapılan çalışmada 404 katılımcı hasta ile yapılan anket çalışmasında, TAT ürünleri kullanımı ve yan etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda katılımcılar arasında en yaygın kullanılan TAT ürününün gevşeme ve uyku sorunlarına yönelik olarak papatya olduğu (n =123, %30,5) olduğu belirlenmiştir. Enerji sağlaması amacıyla guarana bitkisi kullanan kişilerin

%43,1'i tarafından çarpıntı, kaygı ve titreme gibi yan etkiler beyan edilmiştir [84]. TAT ürünleri kullanımı (özellikle bitkisel ürünler) kanser hastaları arasında da, kanser tedavilerini yan etkilerini azaltmak ve tedaviye destek olmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerin, ilaç etkileşimi ve CYP enzimlerini inhibe edici özellik gösterip göstermediklerinin belirlenmesi için yapılan çalışma kapsamında devedikeni ve yeşil çayın CYP2C9 enzimini >%89 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir [85]. Bu durum advers etki, ilaç etkileşimi ve tedaviden yararlanımları etkileyebilmektedir.

Bitkisel ürünler halk tarafından doğal ve zararsız olduğu düşünüldüğü için genellikle başka ürünlerle veya ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır [7, 71]. Bu durum bitki-bitki veya bitki-ilaç etkileşimlerine neden olabilmekte öte yandan hastalık-bitki etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır [86]. Kullanılan bitki, birlikte uygulanan ilaçların etkilerini artırabilmekte veya azaltabilmektedir. Ortaya çıkan sonuçlar yararlı, istenmeyen veya zararlı etkiler şeklinde olabilmektedir. Bitki-ilaç etkileşimleri, her iki bileşenin de farmakolojik veya toksikolojik etkilerini değiştirebilmekte, sinerjistik terapötik etkiler, kronik kullanımı bulunan ilaçların dozlanmasını zorlaştırabilmektedir. Örneğin, deve dikeninin varfarin gibi CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçların konsantrasyonunu azaltma potansiyeli olduğu bilinmektedir [87]. Gıda takviyesi olarak kullanılan St. John's wort (*Hypericum perforatum*)'un CYP3A4 aktivitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma, 14 gün süreyle günde 3 kez oral olarak 300 mg tablet kullanılan katılımcılar ile yürütülmüştür. Çalışma sonucunda idrar 6-β-hidroksikortizol/kortizol oranında önemli bir artış olduğu görülmüştür. Bu artış nedeniyle kullanılan St. John's wort (*Hypericum perforatum*)'un CYP3A4 aktivitesini indüklediği ifade edilmiştir [88]. Ayrıca bitkisel ürünlerin doğal olduğu düşünülerek kontrolsüz miktar ve sıklıkta tüketimleri de toksik etkilere yol açabilmektedir. Diğer taraftan, bitkilerin yetiştirilme koşulları farklılık gösterebilmekte, bu da bitkilerin kontamine olma ihtimalini ve toksik bileşikler içermesi riskini artırmaktadır. Bitkisel ürünlerin kullanımıyla ilgili oluşabilecek advers etkiler, toksik etkisi bilinmeyen bitki tüketimi, ağır metal kontaminasyonu, alerjik maddelerin varlığı, herbisit/pestisit kontaminasyonu, bitkide bulunan aktif bileşenler, bitkisel ürüne eklenen farmasötik maddeler, bitkinin yanlış tanımlanması, ürün standardizasyonunun olmaması ve yanlış depolama, yanlış işleme, yanlış dozlama gibi faktörlerle ilişkilendirilebilmektedir [7, 80, 89, 90]. Bu ürünler, çay, uçucu yağ, tablet, öğütülmüş toz veya kapsül şeklinde üretilebilmektedir. Ancak bitkisel ürün üretiminde ekstraksiyon süresi, sıcaklık, bitkinin kullanılan kısmı, toplandığı yer gibi çeşitli değişkenler sebebiyle

standart bir üretim süreci sağlanamayabilir. Bunun yanı sıra, üretici tarafından bitkisel ürünün içeriğinde değişiklik yapılması da mümkündür. Bu nedenle bitkisel ürünlerin kalitelerinin kontrol edilmesi, ürünün güvenliği ve etkinliği açısından son derece önemlidir [71].

## 2.5. Bitkisel Zayıflama Ürünleri

Küresel bir sorun haline gelen fazla kilo ve obezite nedeni ile dünya genelinde kilo kaybı sağlanması veya kilo kontrolü amaçlı bitkisel zayıflama ürünlerine talep artmaktadır [91]. Bitkisel ürünlere olan erişim kolaylığı ve doğal olmaları nedeniyle zararsız oldukları veya daha az olumsuz sağlık etkisine sahip olacakları inancı bu ürünlerin tüketimini artırmaktadır [7]. Bitkisel zayıflama ürünlerinin kullanım sıklıkları, olası sağlık etkileri ve kullanıcıların tutumlarına yönelik literatürde çalışmalar hız kazanmaktadır.

İstanbul ilinde bir bitkisel ürün satış dükkânında 190 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen anket çalışmasında, katılımcıların en fazla kilo verme amaçlı bitkisel ürünleri kullandıkları tespit edilmiştir [92]. Akça ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada ise, 612 kadın katılımcı ile zayıflama amacıyla bitkisel ürün kullanım sıklığı araştırılmıştır. Katılımcıların %41,3'ünün bitkisel zayıflama ürünü kullandığı ve bu ürünler için doktor veya eczacılara danışmadığı tespit edilmiştir. Bitkisel zayıflama ürünlerini kullanan kişilerin %37,1'inin üniversite mezunu olduğu raporlanmıştır. Ürünlerin %54,6’sının aktarlardan temin edildiği ve ürün kullanımıyla ilgili bilgilerin katılımcıların %35,2’sinin yakın çevresinden, %27,7’sinin ise internet üzerinden edindiği görülmüştür. Araştırmada, bitkisel ürünleri tüketen kişilerin mide bulantısı, kusma, kalp çarpıntısı, baş dönmesi gibi yan etkiler yaşadığı belirtilmiştir [5].

Meksika, obezite prevalansı konusunda dünya genelinde üst sıralarda yer almaktadır. Meksika'da fazla kilolu ve obez olan 1 404 kişi ile yapılan anket çalışmasında, katılımcıların %42,9'unun kendi kararları doğrultusunda zayıflama amaçlı bitkisel ürün kullandıkları belirlenmiştir. Bu amaçla en çok tercih edilen bitkisel ürünün ise %12,7 ile *Camellia sinensis* (yeşil çay) olduğu görülmüştür [93].

### 2.5.1. Bitkisel zayıflama ürünlerinin toksik etkileri

Bitkisel ürünlerin yaygın olarak kullanılması yanında bu ürünlerin yeterli etkinlik ve güvenilirlik verilerinin olmaması sağlık açısından sorun yaratabilmekte toksikolojik risklere neden olabilmektedir. Bitkisel ürünlerin kalitelerinin kontrol edilmesi, ürünün güvenliği ve etkinliği açısından son derece önemlidir. Bitkilerin yetiştirilme koşulları farklılık gösterebilmekte, bu da bitkilerin kontamine olma ihtimalini ve toksik bileşikler içermesi riskini artırmaktadır [71]. Zayıflama amacıyla kullanılan bitkisel ürünlerin güvenlik değerlendirmeleri ve uzun vadeli kullanımlarının etkileriyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [91]. Bitkisel ürünlerin kullanımıyla ilgili oluşabilecek advers etkiler, toksik etkisi bilinmeyen bitki tüketimi, çeşitli kontaminasyonlar, yanlış işleme ve dozlamalar olduğu kadar, en önemli problemlerden biri de bu ürünlerin aktif farmasötik bileşenler içerebilmesidir. Hollanda'da gerçekleştirilen bir araştırmada, doğal olduğu iddia edilen 50 adet zayıflama ürününden 21'inde sibutramin, fenolftalein, sildenafil gibi aktif farmasötik bileşenler tespit edilmiştir. 11 bitkisel zayıflama ürününde ise birden fazla aktif farmasötik bileşen tanımlanmıştır [90]. FDA tarafından 2007-2016 yılları arasında bitkisel ürünlerde taklit ve tağşişin araştırıldığı bir çalışmada, 776 hileli ürün tespit edilmiştir. Bu ürünlerin 317'si (%40,9) kilo kaybı için kullanılan ürünlerdir ve bu ürünlerin 269'unda (%84.9) sibutramin, 75'inde (%23.7) fenolftalein tespit edilmiştir [94]. Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada, internet üzerinden temin edilen bitkisel zayıflama ürünlerin tamamen bitkisel olduğu beyan edilmesine rağmen, sibutramin, kafein, temazepam ve toksik elementlerin tespit edildiği bildirilmiştir [95].

Bitkisel ürünlerle ilgili bir başka önemli güvenlik sorunu ise, etiket üzerinde beyan edilen içeriklerin gerçeği yansıtmamasıdır. Konuyla ilgili yapılan 137 bitkisel ürünün dahil edildiği araştırmada, örneklerin %31'inde etikette belirtilmemiş bitkilere ait DNA tespit edilmiştir. [96].

Bitkisel zayıflama ürünleri ile ilişkilendirilmiş çok sayıda toksik etki arasında özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler başta olmak üzere hepatotoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkili etkiler ön planda tutulmaktadır. Aşağıda organ spesifik toksisite bilgisi detaylandırılmaktadır.

Bitkisel zayıflama ürünlerinin kardiyotoksik etkileri

Zayıflama amaçlı kullanılan bitkisel ürünlerin kardiyovasküler semptomlara veya yan etkilere neden olabilecekleri bilinmektedir. Örneğin, yaygın olarak obezite ve fazla kilonun önlenmesi için kullanılan *Ephedra sinica*, miyokard enfarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler sorunlara sebep olabilmektedir. Ayrıca kalp atışını hızlandırdığı ve kan basıncını artırdığı bilinmektedir [86]. Benzer şekilde, *Camelia sinensis* ve *Ilex paraguariensis* gibi bitkilerin kullanımı, aritmilere, kalp hızının artmasına ve *Citrus auranticum* gibi bitkilerin kullanımı da hipertansiyona yol açabilmektedir. Bitki veya bitkisel ürün karışımları kardiyovasküler ilaçlarla etkileşime girerek advers etkilere neden olabilir. Bu bağlamda; *Capsicum spp.* türlerinin antihipertansif ilaçlarla etkileşime girebildiği, *Taraxacum officinale* (karahindiba) bitkisinin antihipertansif ve diüretik ilaçların etkisini arttırabileceği raporlanmıştır [97].

ABD'de 2004-2013 yılları arasında, 63 acil servisten elde edilen veriler kullanılarak yapılan bir çalışmada, sağlık merkezine başvurular içerisinde zayıflama ürünleri sebebiyle başvuruların %25,5 olduğu tespit edilmiştir. Bitkisel zayıflama ürünü kullanan hastalarda %42,9 oranıyla en fazla görülen advers etkiler palpitasyon, göğüs ağrısı ve taşikardi olduğu belirtilmektedir [9].

Zayıflama amacıyla kullanılan bitkisel ürünler ile ilgili tek sorun, bitkinin kendisinin sebep olduğu yan etkiler değildir. Kullanılan bitki veya bitkisel ürünler ile eş zamanlı olarak kullanılan ilaçlar nedeniyle çeşitli advers etkiler görülebilmektedir. Örneğin antikoagülan olan varfarin ile bitkiler arasında etkileşim olduğu [98] ve kilo kaybı sağlamak amacıyla kullanılan yeşil çayın, varfarinin etkilerini azalttığı bilinmektedir [86].

Bitkisel zayıflama ürünlerinin hepatotoksik etkileri

Literatürde, reçetesiz satılan bitkisel zayıflama ürünlerinin neden olduğu ciddi hepatotoksisite vakaları mevcuttur [79, 99, 100]. Kilo verme amacıyla kullanılan ve içeriğinde ağırlıklı olarak *Camellia sinensis*, *Gymnema sylvestre* ve *Garcinia cambogia* bulunduğu beyan edilen bir bitkisel zayıflama ürününün sebep olduğu olumsuz etkiler ile ilgili vaka raporu çalışmasında, ürünün tüketimiyle birlikte başlayan karaciğer hasarı belirtileri ve ürünün kullanımının bırakılmasıyla birlikte şikayetlerin azalması dikkat

çekmektedir. Bitkisel ürüne bağlı hepatotoksisite ile ilgili nedenselliği doğrulamanın zor olduğu bilinmektedir. Fakat hastaların hiçbirinde hepatit, kronik karaciğer hasarı için bir risk etmeni bulunmadığından ve ürünün kullanımının kesilmesiyle birlikte başlayan hızlı bir iyileşme süreci göz önünde bulundurulduğunda hepatotoksisitenin bitkisel ürüne bağlı olduğu yönündeki düşünceler kuvvetlenmektedir [99]. Bunun yanı sıra, germander (*Teucrium chamaedrys*, kısamahmut otu) içeren bir bitkisel ürününün yüksek dozda kullanımı sentrilobüler nekroz ve hepatit ile ilişkilendirilmiştir [101].

Bitkisel ürünlerin kullanımına bağlı olarak görülen hepatotoksisite vakaları ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise, 936 katılımcının %65,2'sinin kadın olduğu katılımcıların bitkisel ürünleri kullanma amaçları arasında kilo kaybı, ağrı kontrolü ve psikiyatrik nedenlerin öne çıktığı ifade edilmektedir. Çalışmada incelenen hepatotoksisite vakalarında en sık rastlanan sağlık sorunu sarılık (%46,3) iken, buna karın ağrısı (%22,4) ve mide bulantısı (%17,2) gibi diğer şikayetler de eşlik etmektedir. Çalışmaya dahil edilen 70 vakanın karaciğer nakli ile sonuçlandığı vurgulanmaktadır [8].

Zheng ve ark. tarafından yapılan çalışmada hepatotoksik potansiyele sahip bitkisel zayıflama ürünleri içerikleri incelenmiştir. Çalışma kapsamında, bitkisel zayıflama ürünlerinde bulunan potasniyel hepatotoksik bileşenlerin; *Camellia sinensis* (EGCG), *Garcinia cambogia*, usnik asit ve Ma Huang (Ephedra) olarak ifade edilmiştir [79]. Yeşil çay (*Camellia sinesis)* ana bileşenlerinin kateşinler olduğu bilinmektedir. Kateşinlere ek olarak polifenoller içermektedir ve kateşinlerin antioksidan aktivite gösterdiği bilinmektedir. Ancak Galati ve ark. tarafından yapılan çalışmada epigallokateşin-3-gallat tarafından reaktif oksijen türlerinin indüklendiği ve mitokondriyal membran üzerine olumsuz etki gösterdiği görülmüştür. Hepatotoksik aktivitenin, mitokondriyal membranın zarar görmesi sonucu meydana geldiği bilinmektedir [102]. Yeşil çayın toksik aktivitesiyle ilgili yapılmış çalışma sayısı fazla olsa da bazı çalışmaların sonuçlarında farklılık görülebilmektedir. Örneğin ECGC ile ilgili fare, köpek ve sıçanlarla yapılmış toksisite araştırmalarının sonuçlarında görülen farklılıkların, biyoyararlanım ile ilgili olduğu düşünülmektedir [103]. Bitkisel zayıflama ürünlerinde yaygın olarak yer alan bir diğer etken madde olan usnik asidin, elektron taşıma zincirinde inhibisyona katkıda bulunduğu ve oksidatif strese neden olduğundan hepatotoksik aktivite gösterdiği düşünülmektedir [104].

Bitkisel zayıflama ürünlerinin nefrotoksik etkileri

Bitkisel ürünlerin içerdiği kompleks aktif bileşenlerin nefrotoksisiteye sebep olabildiği görülmüştür. Bunlardan bazıları aristoloşik asit, alkaloidler, antrakinonlar, flavonoidler ve glikozitlerdir [80]. Bitkisel zayıflama ürünlerinin riskleriyle ilgili en önemli olaylardan biri 1993 yılında Belçika'da zayıflama amacıyla kliniğe giden kadınlarda bitkisel ürün kullanımına bağlı olarak interstisyel renal fibrozis gelişmesidir. Kullanılan ürün incelendiğinde nefrotoksik ve karsinojen olan aristoloşik asit tespit edilmiştir [101]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın Grup 1'de tanımladığı aristoloşik asidin birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır [86, 105]. FDA tarafından 2001 yılında aristoloşik asit içeren tüm bitkisel ürünler ile ilgili uyarı yayınlanmıştır. Bu açıklamanın ardından bitkisel ürünlerde aristoloşik asit tespit edildiğini ifade eden çalışmalar yayımlanmıştır [106, 107]. Aristoloşik asit kaynaklı nefrotoksisite ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalar sonucu aristoloşik asitin antioksidatif enzimler ile etkileşimi sonucu oksidatif stresi indükleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda mitokondriyal hasara sebep olarak sıçanlarda tübülotoksiteye neden olduğu görülmüştür [108]. Aristoloşik asidin endoplazmik retikulum, DNA hasarı, mitokondri stresi sonucu hücrelerde apoptozu indüklediği belirtilmektedir [108, 109].

Bitkisel zayıflama ürünlerinde yaygın olarak kullanılan bir bitki olan *Ephedra sinica*'nın (Ma huang) kullanımıyla ilişkili olarak nefrolitiazis ve akut böbrek yetmezliği gibi advers etkilerin meydana geldiği bildirilmiştir. Meydana gelen nefrotoksik etkilerin efedrin, norefedrin ve psödoefedrin kaynaklı olabileceği ifade edilmektedir [10].

Bitkisel ürün kaynaklı nefrotoksisitenin; bitki-ilaç etkileşimi, ürünün yanlış depolanması nedeniyle bileşiminin değişmesi, uygulama yöntemi ile ilgili artan toksisite, böbreğin toksik etkilere karşı savunması ile ilgili sorunlar (böbreğin geniş yüzey alanı, yüksek kan akışı, yeniden emilim gibi nedenler) ve bitkisel ürüne toksik element kontaminasyonu gibi nedenlerden dolayı meydana geldiği üzerinde durulmaktadır [10].

## 2.6. Fitovijilans Sistemi

Farmakovijilans sistemi, DSÖ tarafından ‘ilaç veya ilaca bağlı olası sorunların tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve advers etkilerin önlenmesi için yapılan bilimsel faaliyetler’ olarak tanımlanmaktadır [110]. 1962 yılında yaşanan talidomid faciasından sonra ilaç güvenliği ile ilgili konuları kapsayan ilk sistematik ve uluslararası çalışmalar başlatılmıştır. 1978 yılından itibaren ise Uppsala İlaç İzleme Merkezi, DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı’nın teknik ve operasyonel yönlerinden sorumlu olarak çalışmaya devam etmektedir [111]. Farmakovijilans alanında bu gelişmeler devam ederken küreselleşme, serbest ticaret, tüketimin artışı, internet kullanımı ile internet üzerinden yasadışı ilaç satışları, bireylerin tıbbi bilgileri olmadan yaptıkları ilaç uygulamaları, sahte ilaç üretimi, etkileşim potansiyeli olan ilaçlar ile bitkisel ilaç kullanımının artması mevcut farmakovijilans uygulamasının kapsamının genişlemesine neden olmuştur [112].

Fitovijilans; bitkisel tıbbi ürünler, bitkisel gıda takviyeleri, bitkisel kozmetik ürünleri ve tıbbi bitkisel ürünleri kapsayan, bu ürünlerin kullanımından kaynaklanan advers reaksiyonların incelendiği ve denetlendiği bir sistemdir [113]. Birçok ülkede şüpheli advers reaksiyon bildirim sistemi mevcuttur. Örneğin, ABD’de ilaç olarak kabul edilmeyen ve FDA onayı gerektirmeyen bitkisel ilaçlar, doğal ürünler, gıda takviyeleri ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar ‘FDA MedWatch’ programına bildirilmektedir. Birleşik Krallık’ta ise ‘Sarı Kart’ isimli bildirim sistemi mevcuttur ve bu sisteme 2000 yılında bitkiler ve bitkisel ürünler eklenmiştir [11]. Sisteme yılda yaklaşık 20 000 sarı kart raporu bildirilmektedir. ‘Sarı Kart’ sistemi, ruhsatsız satılan bitkisel ürünleri de kapsayacak şekilde genişletilmiş ancak bu girişimlere karşın bitkisel ürünlerle ilgili geri bildirim sayısının düşük olduğu belirtilmektedir [114]. Ülkemizde ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesindeki Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) aracılığı ile bitkisel ürünler için “Bitkisel ürünler için hepatotoksisite formu” ve “Bitkisel ürünler için nefrotoksisite formu” bulunmakta olup bildirimler bu merkeze yapılmaktadır [115].

Bitkisel ürünler ile ilgili olarak farmakovijilans sistemi açısından en büyük zorluk reçetesiz satılabilir ve çok çeşitli satış noktalarından erişilebilir olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sorunlara ek olarak, bitkisel ürünler için ciddi sorunlardan biri de isimlendirme olarak karşımıza çıkmaktadır. Bitkisel ürünleri tanımlamak için genellikle geleneksel isimler kullanılmaktadır. Ancak bu isimler bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir [114].

İtalya'da kurulan ve yürütülen fitovijilans sistemi kapsamında yapılan geriye dönük izlemeler sonucu kilo kontrolü amacıyla kullanılan bitkisel ürünlerde yapılan tağşiş ortaya çıkmıştır. Temmuz 2010 ve Ekim 2017 tarihleri arasında İtalya'daki fitovijilans sistemine bildirilen şüpheli advers reaksiyonlar incelenmiştir. Çalışma kapsamında toplam 993 spontan rapor değerlendirilmiş olup bu raporların 128'i kilo verdiren diyet takviyeleriyle ilgili olduğu görülmüştür. Bildirilen raporlardan 70'i diyet takviyesi, 2'si internetten satın alınan bilinmeyen ürün olduğu ifade edilmiştir. Bildirimlerin %17,26'si kardiyovasküler sistem, %9,14'ü karaciğer, %8,12'si merkezi sinir sistemi ve 3,4'ü böbrek ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple fitovijilans sisteminin varlığının, bitkisel ürünler ve gıda takviyeleri kullanımıyla meydana gelen advers etkilerin tespiti ve önlenmesi konularında oldukça önemli olduğu düşünülmektedir [116].

Fitovijilans sistemlerinin ülkelerde yaygınlaştırılması ve spontan bildirim sıklıklarının artırılması için verilecek çabalar oldukça değerli olup tüm paydaşların bitkisel ürünlerin güvenliğine yönelik veri sağlamaya katkıda bulunmaları günümüzde kaçınılmaz bir gereksinimdir.

## 2.7. Çalışmada İncelenen Bitkisel Zayıflama Ürünlerinde Bulunan Bitkiler

Zayıflama amacıyla en yaygın kullanılan bitkilerden bazıları *Garcinia cambogia, Ilex paraguariensis, Ephedra sinica, Camellia sinensis, Phaseolus vulgaris* olarak gösterilebilir [7, 117]. Ayrıca bitkisel zayıflama ürünlerinin içeriğinde yaygın olarak beyan edilen bileşenler kapsaisin, kafein ve L-karnitindir [91, 95, 118-120]. Bu bölümde piyasada bulunan bitkisel zayıflama ürünlerinde sıklıkla kullanılan bitkiler ve aynı zamanda çalışmada kullanılan bitkisel ürünlerin içeriğinde bulunan bitkiler ile ilgili literatür araştırması sonucunda elde edilen bilgiler sunulmaktadır.

*Eragrostis tef* (tef bitkisi), Etiyopya'da yetiştiği bilinen, taneli, besleyici ve fonksiyonel özellikleriyle popüler üründür. Esansiyel amino asitleri yüksek miktarda içermesi dünya çapında bu tahıla olan ilgiyi artırmıştır. Gluten içermemesi özellikle çölyak hastaları için fonksiyonel gıda üretiminde kullanılabilmesi açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır [121]. Yararlı özelliklerinin yanı sıra 'zayıflama ürünü' olarak piyasaya sürülen teff tohumu içerikli ürünlerinin ani sağlık sorunlarına sebep olabildiği bilinmektedir. Hızlı bir şekilde kilo kaybı amacıyla teff tohumu çayı tüketen erişkin bir bireyin kalp hastalığı için

bir risk faktörü bulunmadığı, ilaç ve madde kullanımı olmamasına rağmen bilinç bulanıklığı, baygınlık ve takiben kalbin durması ile ilgili yayınlanan vaka raporu bulunmaktadır [122].

*Capsicum annuum* (Meksika biberi) antiobezite etkisi olduğu düşünülen ve geleneksel olarak bu amaçla kullanılan bir bitkidir. *Capsicum annuum*'un farelerde vücut ağırlığında, kontrol grubuna göre anlamlı düşüşe neden olduğu bu nedenle, kilo kontrolü amacıyla kullanılabilecek bir bitki olduğu raporlanmıştır [123]. *Capsicum annum*'da bulunan maddeler kapsaisinoidlerdir. Acı biberdeki toplam kapsaisinoid miktarının yaklaşık olarak %40-60'ını kapsaisin oluşturmaktadır. Çevresel koşullar ve biber cinsi içerikteki kapsaisin miktarını değiştirebilmektedir [124]. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar sonucu kapsaisinin oral $LD_{50}$ değeri dişi fareler için 97,4 mg/kg, erkek fareler için 118,8 mg/kg bulunmuştur. Aynı çalışma kapsamında oral $LD_{50}$ değeri erkek sıçanlar için 161,2 mg/kg, dişi sıçanlar için 148,1 mg/kg olarak bildirilmiştir. Ayrıca hem farelerde hem de sıçanlarda midede hafif aşınma ve ülser görüldüğü belirtilmiştir [125]. İnsan tüketimi için herhangi bir tüketim değeri sınırlaması ile ilgili çalışma bildirilmemiştir [118]. Ancak insanlarda mide mukozası için tahriş edici olduğu, gastrite sebep olabileceği, insan cildi için de orta derecede tahriş edici olabileceği bilinmektedir [126].

*Ilex paraguariensis* (Yerba Mate) çayı, bitkinin yapraklarının kurutulmasıyla elde edilen ve Güney Amerika, Arjantin, Uruguay, Brezilya ve Paraguay'da yaygın olarak tüketilmektedir. Antioksidan, antiromatizmal, idrar söktürücü ve merkezi sinir sistemini uyarıcı olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkileri sebebiyle ticari olarak popüler bir üründür [127]. Yerba mate çayının ağırlıkça %1-1.5 kafein, %7-11 tanen, B1,B2,C,E, riboflavin, pantotenik asit gibi vitaminler içerdiği bilinmektedir [128]. Mate çayında en fazla miktarda bulunan aktif iki fitokimyasalın polifenoller (klorojenik asit) ve ksantinler (kafein ve teobromin) olduğu bilinmektedir [129]. Yerba Mate çayının aynı zamanda LDL oksidasyonu ve nitrozatif stres için inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir. Yerba Mate'nin kimyasal kompozisyonu incelendiğinde en fazla bulunan aktif bileşeninin kafein (1,3,7-trimetilksantin) olduğu görülmüştür [128]. Kafeinin farklı memeli hücreleri üzerindeki etkileri değişiklik göstermekle ve zaman zaman belirsiz olmakla birlikte antikarsinojen, antioksidan, idrar söktürücü, uyarıcı, antitümor, antiobezite etkilerinin olduğu bilinmektedir [127].

Yerba mate'nin antiinflamatuar etki gösterdiği, yüksek polifenol içerdiği, antioksidan aktivite, kemopreventif özellikler, insülin direncini iyileştirdiğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Aynı zamanda *Ilex paraguariensis*'in antiobezite etkisi üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [130-133]. Yerba mate'nin gen ekspresyon seviyelerini düzenleyerek adipogenez üzerinde etki gösterdiği anlaşılmıştır [130]. *In vitro* çalışma sonuçlarına göre, bitkinin 150 µg/mL konsantrasyonda adipojeniteyi önemli ölçüde inhibe ettiği ifade edilmektedir [133]. *Ilex paraguariensis* ile yapılan *in vitro* sitotoksisite çalışmalarında yerba mate ekstresinin HepG2 hücrelerinde, kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür [134]. Bu yararlı etkilerle birlikte tüketiminin fazla olduğu bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu, bu çayın tüketimiyle özafagus kanseri arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Ancak özofagus kanseri için önemli etkenler olan sıcak içecek, tütün ve alkol tüketimi de değerlendirildiğinde kanser sonucunun bu etkenlerle birlikte meydana gelebileceği belirtilmektedir [135, 136]. Benzer bir çalışmada mate çayı tüketimiyle kanser arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada günlük mate çayı tüketimi arttıkça özafagus kanseri riski arasında bir ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda çay sıcaklığı arttıkça da kanser riskinin arttığı görülmüştür. Ancak soğuk bir şekilde içilen mate çayıyla kanser riski arasında bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. Buna bağlı olarak mate çayının sıcak tüketimine bağlı olarak mukozaya zarar verilebileceği ve tütün, alkol tüketimi sonucu alınan karsinojen maddelerin daha hızlı bir şekilde etki edebilme ihtimaline de dikkat çekilmektedir. Ayrıca farklı markalardan edinilen yerba mate yapraklarında soğuk ve sıcak infüzyonlar analiz edilmiş ve sonucunda poliaromatik hidrokarbaon (PAH) içerdiği görülmüştür. Bu sebeple kanser riskinin yerba mate alımı, sıcak tüketim ya da karsinojen bileşikler sebebiyle olduğu konusunda net bir sonuca ulaşılamamıştır [137].

*Moringa oleifera* tropikal ve subtropikal bölgelerde yetişen, 'mucize ağaç' olarak adlandırılan, fenolik madde açısından zengin, kuraklığa karşı dayanıklı, yüzlerce yıldır geleneksel ve alternatif tıpta kullanılan bir bitkidir [138-140]. Bitkinin kısımlarının (kök, çiçek, tohum, yaprak) antioksidan, antibakteriyel, antidiyabetik, antiinflamatuar ve kan şekerini düşürücü etki gösterdiği bilinmektedir. *Moringa oleifera* bitkisinin yapraklarının, toz halinde kapsül, çay, soğuk içecek gibi farklı kullanım şekilleri mevcuttur. Bitkinin yüksek miktarda A, B, C, D, E vitamini, kalsiyum içerdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar antimikrobiyal, antikanser, antitümör, antidiyabetik, analjezik, hepatoprotektif aktivite gösterdiği ifade edilmiştir [139-141]. Deneysel çalışmalarda Moringa bitkisi

tüketen dişi sıçanlarda vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda insülin seviyelerinde normalleşme tespit edilmiştir [142]. *Moringa oleifera'*nın sulu ekstrelerinde yapılan bir *in vivo* çalışma sonucu obezite üzerine olumlu etkisinin, antioksidan seviyesindeki artış ve buna bağlı olarak oksidatif stresi azalması ve kaspaz-3 inhibisyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir [143]. Güvenlik değerlendirmesi kapsamında akut toksisitesinin belirlenmesi amacıyla yapılmış *in vivo* çalışmada, 48 saat süre ile oral yolla 800 mg/kg vücut ağırlığı uygulanan sıçanlarda herhangi bir yan etki ve mortalite görülmezken, 2000 mg/kg vücut ağırlığı uygulanan sıçanlarda %33 oranında mortalite görülmüştür [144]. Başka bir çalışmada etanol ile ekstre edilen *Moringa oleifera'*nın $LD_{50}$ değerinin 2000 mg/kg'dan yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada 2000 mg/kg dozunda hepatotoksisite ve nefrotoksisite, 500 mg/kg orta seviyede karaciğer dejenerasyonu, 1000 mg/kg dozunda böbrek nekrozu görüldüğü belirtilmiştir [145].

*Camellia sinensis* (yeşil çay) binlerce yıl öncesinde Çin mitolojisinde ismi geçen çay, bugün tüm dünyada tüketilen bir içeceğe dönüşmüştür [146]. Çay çeşitliliği, *Camellia sinensis* yapraklarının toplanma ve proses sürecindeki farklılıklardan meydana gelmektedir. Bu farklıların sonucu olarak siyah çay, yeşil çay, oolong çayı ve son yıllarda da beyaz çay gibi ürünler ortaya çıkmıştır [147, 148]. Yeşil çay, *Camellia sinensis* yapraklarından fermentasyon işlemi olmadan üretilir. Bu yöntem de polifenolik bileşiklerin oksidasyonunu önler [149]. Yapılan çalışmalarda, *Camellia sinensis* yapraklarının antimutajenik, antioksidan, antianjiyojenik, antiobezite, antibakteriyel gibi olumlu özelliklerinin olduğu belirtilmiştir [150]. Birçok çalışmada çay tüketimi ile mide, meme, yemek borusu, akciğer, prostat kanseri riskinin azalması arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu faydaların *Camellia sinensis* yapraklarının içerdiği flavanollerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Yeşil çay ve siyah çayda epikateşin (EC), epigallokateşin (EGC), epikateşingallat (ECG), epigallokateşingallat (EGCG) olmak üzere dört adet flavanol çeşidi bulunmaktadır [151]. Yeşil çayda bulunan kateşinlerin antienflamatuvar, antiproliferatif özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [152]. Çayın aynı zamanda az miktarda teobromin ve teofilin ile birlikte %2-5 oranında kafein (metilksantin) içerdiği de bilinmektedir [153]. Yeşil çayın CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1'i ve glukuronozil transferazı indüklediği ve reaktif oksijen türlerinin ve radikallerin oluşumunu engellediği raporlanmıştır [154]. Çeşitli kanser hücreleri ile yapılan *in vitro* çalışmalarda kanser hücreleri üzerinde apoptozu indükleyici bir etkisi olduğu görülmüştür [155]. Yeşil çay kateşini olan EGCG'nin meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkisinin olduğu

gözlenmiştir [156]. Yeşil çay, anti-diyabetik ve antiobezite gibi özellikleri sebebiyle kilo kontrolü amacıyla bitkisel bir takviye olarak pazarlanmaktadır. Bu olumlu özelliklerinin yanı sıra tüketim şartlarına bağlı olarak başta hepatit olmak üzere bir çok yan etki de gösterebilmektedir [153]. Yeşil çay tüketimine bağlı advers hepatik reaksiyonlar ise epigallokateşin-3-gallat ve epikateşin-3-gallat ile ilişkilendirilmektedir [153, 157]. Bu kateşinlerin veya metabolitlerinin karaciğerde oksidatif strese neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Vaka raporları eş zamanlı ilaç kullanımı ve yeşil çay tüketimine bağlı etkileşimin karaciğer toksisitesine neden olabileceğine işaret etmektedir. 81 yaşındaki bir hastanın halsizlik, mide bulantısı, kusma, şikayetleriyle başvurduğu sağlık merkezi tarafından toksik akut hepatit teşhisi konmuş, hastanın kolesterol ilacı ve göz doktoru tarafından reçete edilen %90 EGCG içeren bitkisel ürünü kullandığı öyküsü alınmıştır. Bitkisel ürünün kullanımının kesilmesinin ardından hastanın klinik durumunda düzelme görülmüştür [153]. Yeşil çay tüketimine bağlı hepatotoksisite vakalarının derlendiği başka bir çalışmada, karaciğer enzimleri seviyelerinde değişiklik, sarılık, karın ağrısı, karaciğer yetmezliği gibi yan etkilerin görüldüğü belirtilmektedir. Yeşil çay tüketimine bağlı olduğu düşünülen ve karaciğer nakliyle sonuçlanmış birçok vaka olduğu görülmekte ve yeşil çay tüketiminde dozaj formuna, kullanım koşullarına ve ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [148].

Obezite geçmişi olan bir lise öğrencisinin yağ yakıcı yeşil çay hapları tüketimiyle birlikte meydana gelen karaciğer hasarı incelendiğinde, karaciğer fonksiyonunda ciddi bir düşüş ve karaciğer yetmezliği riski olduğu görülmüştür. Raporda hastanın 60 gün önce yağ yakıcı yeşil çay hapları kullanmaya başladığı ve günde 2 hap (400 mg ECGC) tükettiği belirtilmiştir. Ek olarak 60 gün önce günde 1 kez Nopal (Cactus) isimli bir hap kullanmıştır. Bu süreçte hastanın 56 kilo verdiği belirtilmiştir. Tedaviden üç, on üç ve yirmi üç hafta sonra yapılan kontrollerde karaciğer değerlerinde iyileşme görülmüştür [158]. Bir başka vaka raporunda ise 19 yaşında 120 kg olan bir erkeğin, kilo verme amacıyla günde 15 bardak yeşil çay ve 10 kaşık pirinçten oluşan bir diyet uyguladığı, bu diyet sonucu 2 ayda 30 kg verdiği belirtilmektedir. Kişinin olağan egzersizinden bir gün sonra aniden bilincini kaybetmesi ve nabzının alınamadığı bildirilmiştir [159].

EFSA 2018 tarihli Bilimsel Görüş Panelinde yeşil çay infüzyonlarının tüketimi sebebiyle günlük ortalama 90-300 mg/gün EGCG alımı olduğu belirtilmektedir. Avrupa Birliği'ndeki yetişkinlerde ise bu miktar 866 mg EGCG/gün olduğu tahmin edildiği ifade edilmektedir.

Sonuç olarak ise gıda takviyesi olarak kullanılan ürünlerden günde 800 mg EGCG/gün'e eşit veya daha fazla dozların alımının olumsuz etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yeşil çay ekstrelerinden güvenli olarak kabul edilebilecek bir EGCG dozu belirlemenin de mümkün olmadığı belirtilmiştir. Tüm bu sonuçlarla birlikte panel, yeşil çay toksisitesinin, içinde bulunduğu matris tarafından değişebileceğini de kabul etmektedir [149].

*Prunus avium L* (Kiraz) bitkisinin meyvesi, sapı ve kabuğu tüketilmektedir. Kiraz yapısında 14 çeşit fenolik bileşik bulunmaktadır. Ayrıca kiraz sapında yüksek oranda hidroksisinnamik asit bulunduğu bilinmektedir [160]. Kiraz meyvesinin yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu, antikarsinojenik etkisi olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur [161, 162]. Yapılan bir çalışmada kiraz sapı tüketimi sonucunda obez farelerde vücut ağırlığının azalmasına yardımcı olduğu, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir [163]. Kiraz sapı ülkemizde, kilo verme konusunda tercih edilen bir bitkidir. Akça ve ark. (2020) tarafından 612 katılımcı ile gerçekleştirilen anket çalışması sonucunda katılımcıların %41,3'ü (253) kilo kaybı amacıyla bitkisel ürün kullandığını belirtmiştir. Bitkisel ürün kullanan 253 katılımcının %6,1 'i (55) ise kiraz sapı tükettiğini bildirmiştir [5]. Literatürde kiraz sapının kilo kaybını sağladığını gösteren çalışmalar bulunsa da daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

*Taraxacum officinale* (karahindiba) bitkisi halk arasında mide, safra kesesi, dalak ve karaciğer rahatsızlıkların etkisini azaltma amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca karahindiba bitkisinin antiinflamatuar ve antianjiyojenik özellikleri olduğu bilinmektedir [164]. Literatürde karahindiba bitkisi ve kilo kaybı arasındaki potansiyel ilişki üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu etkisinin diüretik özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir [165].

*Cynara scolymus L.* (enginar) geleneksel olarak birçok olumlu etkisi olduğuna inanılan ve tamamlayıcı tedavi amacıyla kullanılan bitkilerden biridir. Bitkinin yüksek antioksidan etkisine sahip olduğu ve enginar yaprağı ekstresinin sıçanlar üzerinde serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinde düşüşe neden olduğu gözlenmiştir [166]. Enginar yaprağı ekstresi ile yapılan bir çalışmada lipaz aktivitesinin inhibisyonunu sağladığı görülmüş, çalışma sonucunda lipit birikiminin iyileştiği belirtilmiştir [167].

*Persea americana* (avokado*);* E vitamini, β-karoten, riboflavin, folat, C vitamini ve yüksek oranda protein içermektedir [168]. Avokado Orta ve Güney Amerika kökenli bir bitkidir. Avokado yaprakları geleneksel olarak hipertansiyon, boğaz ağrısı, diyare gibi çeşitli hastalıklarda alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Yapraklarının ve meyvesinin antiobezite etkisi olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Avokado yaprağının kilo kaybı üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, sıçanlar üzerinde kolesterol ve kilo alımını önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. 8 hafta boyunca *P. americana* yapraklarının su ve metanol ile ekstrelerinin (10 mg/kg) albino sıçanlara uygulanması sonucunda kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir [169]. İn vitro çalışmalarda ise, avokado yapraklarının sulu ve metanollü ekstrelerinin α-amilaz ve α-glikozidaz enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi gösterdiği ifade edilmektedir. Bu enzimlerin inhibisyonlarının obezite ve diyabet tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir [170].

*Rosmarinus officinalis* (biberiye) içerdiği fenolik asitler, flavonoidler ile antioksidan özelliği bilinen bir bitkidir [171]. Biberiye gıda aroması olarak kullanılan ve aynı zamanda geleneksel olarak mide problemleri, solunum rahatsızlıklarında kullanılan bir bitkidir. Obezite ile ilişki olan karaciğer yağlanması üzerine koruyucu etki gösterebileceği gözlemlenmiştir. Fareler ile yapılan çalışmada 50 gün boyunca 200 mg/kg konsantrasyonda biberiye yaprak ekstresi uygulaması sonucunda, kontrol grubuna kıyasla fekal yağ atımının arttığı ve kilo alımında önemli ölçüde azalma görüldüğü ifade edilmiştir [172]. Biberiye ekstreleri ile yapılan toksisite araştırmalarında, ekstrelerin yüksek dozlarda sıçanlarda karaciğer ağırlığında hafif bir artışa neden olduğu ancak toksikolojik açıdan endişe verici olmadığı rapor edilmiştir [171].

Matcha, yeşil çayın toz haline getirilmesiyle elde edilen bir çaydır. Bitkinin büyüme döneminde gölgelendirilmesi, biyolojik olarak aktif bileşenlerinin farklılaşmasını sağlamaktadır. Polifenoller gibi doğal antioksidanlar, kuru ağırlığının %30'unu oluşturmaktadır. Matcha'nın temel bileşenlerinin; epikateşin (EC), epikateşin-3-gallat (EKG), epigallokateşin (EGC), epigallokateşin-3-gallat (EGCG) olduğu bilinmektedir [173]. Matcha çayının içerdiği yüksek antioksidan kapasite nedeniyle obezite üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek yağlı diyete bağlı obez farelerde yapılan çalışma sonucunda matcha çayının, vücutta yağ birikimini, kilo alımını önleyebileceği belirtilmiştir [174].

*Carthamus tinctorius* L. (aspir) bitkisinin, eski Mısır döneminden itibaren çeşitli sağlık sorunlarını tedavi etme amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Aspir tohumunda en yüksek miktarda bulunan yağ asidi linoleik asittir (%73,2). Aspir tohumunun yüksek basıncı ve insülin direncini azaltıcı yönde etki ettiği ve hiperlipidemik hastalarda toplam kolesterol seviyesini düşürdüğü ifade edilmiştir [175]. İn vitro sitotoksisite çalışmasında ise sıçan sinir hücre hattında hücresel büyümeyi inhibe ettiği görülmüştür [176].

*Pimpinella anisum* (anason) geleneksel olarak ağrı kesici, aromatik ve dezenfektan gibi farklı kullanım alanları olan bir bitkidir. Diüretik olduğu bilinen anason aynı zamanda antibakteriyel, antioksidan ve antifungal etki de göstermektedir [177]. Ayrıca Kadan ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada anason tohumunun etanollü ekstresinin, prostat kanseri üzerine antikanser etki gösterdiği rapor edilmiştir [178].

*Linum usitatissimum L (*keten tohumu) yağının omega-3 yağ asitleri içerdiği alfa-linoleik asit açısından zengin olduğu ve antiinflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal etki gösterdiği bilinmektedir [179]. Keten tohumunun çoklu doymamış yağ ve diyet lifi içermesi sebebiyle fekal yağ atımını artırdığı ve bu durumun fazla kilo ve obezite açısından önemli olduğu düşünülmektedir [180]. Keten tohumu tüketiminin sağlık açısında olumlu etkilerine karşın sağlığı olumsuz etkileyecek toksik bileşenler içerdiği de bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda içerdiği siyanojenik glikozitlerin metabolik süreçte tiyosiyanatların oluşumuna neden olduğu ve iyot alımının engellenerek guatr, kretinizm gibi hastalıklara neden olabileceği belirtilmektedir [181, 182].

*Erica arborea* (funda) bitkisi antienflamatuar, antioksidan aktivite gösterdiği bilinen bitkidir. Aynı zamanda geleneksel olarak diüretik ve laksatif etkisinden yararlanılmaktadır [183]. İçerdiği antioksidan ve fenolik maddeler ile Alzheimer hastalığı, pigmentasyon ve diyabet gibi sağlık sorunları için fonksiyonel bir bitki olabileceği ifade edilmiştir [184].

*Cassia angustifolia* (açlık otu, sinameki) yüksek miktarda flavonoit içeren geleneksel olarak laksatif ve antiinflamatuar etkisi nedeniyle kullanılan bir bitkidir. Ana etken maddesinin sennosidlerdir [185]. Sinamekinin laksatif etkisi bilinmekle birlikte toksik etkisi olduğuna ilişkin çalışmalar da mevcuttur. Bitkinin toksik etkisinin içerdiği sennosid miktarına bağlı olduğu, $LD_{50}$ değerinin çalışma kapsamında uygulanan en yüksek konsantrasyonun (5 g/kg) üzerinde olduğu ifade edilmiştir [186]. Yapılan *in vitro* ve *in*

*vivo* çalışmalar sonucunda sinameki bitkisinin genotoksik ve mutajenik etkisinin ihmal edilebilecek düzeyde düşük olduğu belirtilmektedir [187, 188].

T. C. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından 2022 yılında yayınlanan bilimsel görüş kapsamında *Cassia angustifolia* bitkisi içeren ürünler için etiket üzerinde '15 günden fazla kullanılmamalıdır.', 'Hamileler, emzirenler ve 12 yaş altı çocuklar tarafından kullanılmamalıdır.' uyarıları belirtilmelidir. Ek olarak günlük tüketim miktarı, sennozit B cinsinden hesaplanarak 18 mg üzerine çıkmayacak şekilde etiket üzerinde belirtilmelidir [189]. *Cassia angustifolia* bitkisi hepatotoksisite ile ilişkilendirilse de insan tüketim dozunun üstünde dahi toksik etki görülmediği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mevcuttur. Bu sebeple *Cassia angustifolia* bitkisi ile ilgili çalışmaların artması gerektiği düşünülmektedir [190].

*Camellia sinensis* (beyaz çay), *C. sinensis* bitkisinin tomurcuklarının ve genç yapraklarının kullanılmasıyla üretilmektedir. Siyah çaydan farklı olarak oksidasyon işlemi olmaksızın yalnızca soldurma, kurutma ve isteğe bağlı ısıl işlem uygulanarak üretilen değerli bir çaydır [191]. Beyaz çay ile yeşil çayın bileşenleri karşılaştırıldığında beyaz çayda daha yüksek oranda bulunduğu tespit edilen bileşenler ECG ve EGC olmuştur. Beyaz çayın güçlü antimutajenik aktivite gösterdiği belirtilmektedir [192].

*Aspalathus linearis* (kırmızı çay veya rooibos) bitkisi, Güney Afrika'da dağlık bölgelerde yetişmekte, genellikle çay olarak tüketilmektedir. Yeşil çaydan farklı olarak kafein içermemektedir. Temel fenolik bileşikleri ve toplam antioksidan kapasitesi, bölge ve üretici farklılıklarına göre değişim göstermektedir [193]. Antioksidan aktivitesi olması ve kafein içermemesi nedeniyle, tüketiciler arasında rooibos bitkisine dayalı fonksiyonel gıda talebinin arttığı gözlenmektedir. Kanser, kalp hastalıkları ve diyabet gibi hastalıkların önlenmesine yardımcı olması nedeniyle sağlık yararları açısından dikkat çekmektedir. Siyah çay ile karşılaştırıldığında daha az miktarda tanen içermektedir [194, 195]. Fermente rooibos bitkisinin adipogenezi inhibe ettiği, adipoz doku genişlemesini önleyebileceğini ve adiposit mekanizmasını etkileyerek obeziteyi önleme potansiyeli taşıdığını ifade edilmektedir [196].

## 2.8. Hücre Ölümü ve Sitotoksisite

Çok hücreli organizmalarda homeostatik dengenin korunması amacıyla hücre ölümü ve üretilen yeni hücreler arasında dengenin sağlanması gerekmektedir [197]. Ancak fiziksel veya kimyasal etkenler hücre sağlığını etkileyebilmekte ve hücreler üzerinde toksik etkiye neden olabilmektedir [198]. Hücre ölümünün apoptoz, nekroz, otofaji şeklinde olduğu bilinmektedir. Apoptotik hücre ölümü programlanmış hücre ölümü olup bu süreçlerdeki bozukluklar kanser, Alzheimer hastalığı, parkinson gibi hastalıklara neden olabilmektedir. Nekroz ise hücrenin radyosyon, ısı, kimyasallar gibi etkenlerle ciddi bir şekilde hasar görmesiyle meydana gelen kontrolsüz hücre ölümüdür. [197]. Hücre ölümü, organizmada birçok süreç içerisinde meydana gelen ve aynı zamanda gerekli bir olaydır. Tüm bu önemli etkileri sebebiyle mekanizması ve ölçümü ile ilgili araştırmalar oldukça yaygındır [12]. Hücre ölümüne yol açacak maddelerin sitotoksisite potansiyellerinin ölçümü amacıyla birçok yöntem kullanılmaktadır [199]. Yaygın olarak kullanılan yöntemler; boyama, kolorimetrik, florometrik, luminometrik yöntemler olarak gruplandırılabilmektedir [198-200].

Boyama yöntemleri, canlı ve cansız hücrelerin renk alma özelliklerinin farklılığını temel almaktadır. Boyanın canlı hücreler tarafından absorbe edilmemesi fakat ölü hücrelerde boyanın hücre içine girmesi prensibi işler. Bu amaçla tripan mavisi, Kongo kırmızısı ve eritrosin B kullanılmaktadır [198, 201]. Florometrik yöntemlerde, florojenik boyalar ile hücre canlılığı ölçülmektedir Yaygın olarak kullanılan florometrik yöntemler alamar mavisi, CFDA-AM testidir [198, 202]. Luminometrik yöntemlerde ATP testi ve gerçek zamanlı canlılık belirleme testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Luminometrik okuyucular ile reaktif ilavesinden sonra üretilen kalıcı ve kararlı sinyal ile aynı kuyudan hem canlılık hem de sitotoksisite değerleri sağlanabilmektedir [198]. Kolorimetrik yöntemlerde hücrenin metabolik aktivitesi değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme yapılırken biyokimyasal göstergeler kullanılmaktadır. Kolorimetrik yöntemlerde MTT, XTT, MTS, WST-1, WST-8, LDH, SRB, NRU, CVS yöntemleri kullanılmaktadır [198]. Enzimatik aktiviteleri ölçme amacıyla tetrazolyum indirgemesi, resazurin indirgemesi ve proteaz aktivite deneyleri yapılabilmektedir [203]. Hücre canlılığının belirlenmesi için yapılan deneylerinin temel mantığı, canlı hücrelerin kültür koşullarında substratı ürüne dönüştürmesiyle oluşturdukları sinyallerin analiz edilmesine dayanmaktadır. [203].

Hücre canlılığının belirlenmesi amacıyla kullanılan tetrazolyum tuzları arasında en yaygın tercih edilen örneklerden biri 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromürdür (MTT). Hassas ve kolay uygulanabilir bir test olduğundan hücre canlılığını ölçümünde yaygın olarak kullanılmaktadır [204]. MTT testinde temel olarak canlı hücrelerin, suda çözünen sarı renkli MTT bileşiğinin suda çözünmeyen mor renkli formazan kristallerine indirgeyebilmesine dayanmaktadır [203]. Ökaryot hücrelerde, MTT hücre zarından endositoz yoluyla taşınmaktadır ve MTT'nin pozitif yükü bu alımı kolaylaştırmaktadır. MTT, sitoplazmada endoplazmik retikulumda birikir. Bu birikimin, kısa süreli sitotoksik etkisi olmadığı bilinmektedir. Ancak sitoplazmada kristallerin birikmesi apoptozu indükleyebileceğinden, meydana gelen formazan kristallerinin birikmesi istenmeyen bir durumdur. Formazan kristallerinin atılım mekanizması hala net olarak açıklanamamaktadır [205]. Oluşan formazan kristalleri 570 nm'de ölçülmektedir [203, 206]. Hücre, canlılığını yitirdiğinde MTT bileşiğini formazana indirgeme özelliğini kaybeder. Bu fark hücre canlılığının belirlenmesinde ayırt edici bir özellik olarak kullanılmaktadır [203].

### 2.9. Genotoksisite ve DNA Hasarı

Kanser, DSÖ tarafından 'vücudun her organında ve dokusunda başlayabilen, diğer organlara da yayılabilen kontrolsüz ve anormal hücre büyümesi' olarak tanımlanmaktadır [207]. Kanserin ayırt edilmesinde 'büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, büyümeyi önleyici sinyallere karşı duyarsızlaşma, apoptozdan kaçınma, sınırsız bir replikasyon potansiyeli, sürekli anjiyogenez ve doku invazyonu' göz önünde tutulmaktadır. Normal hücrelerin çoğalması için büyüme sinyalleri gerekmektedir. Bu sinyaller olmadan normal hücrelerin çoğalamadığı bilinmektedir. Fakat tümör hücreleri kendi büyüme sinyallerinin çoğunu üretmektedir ve sinyal konusunda bağımlılıklarını azaltmışlardır. Bu azalan bağımlılık ise homeostatik dengeyi bozmaktadır [208]. Hücresel biyolojik süreçlerin yanı sıra genotoksik ajanlar, virüsler, radyasyon gibi birçok etmenin kanser oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir [209].

2020 yılında dünya çapında tahminen 19,3 milyon yeni kanser vakası ve kanser sebebiyle 10 milyon ölüm olduğu belirtilmektedir. Dünya nüfusunun %9,7'sini oluşturan Avrupa, dünya genelindeki toplam kanser vakasının %22,8'ini ve kanser ölümlerinin ise %19,6'sını kapsamaktadır. 2020 yılında tüm kanser çeşitleri için insidans ve sayılar belirlendiğinde, ülke farkı gözetmeksizin, %11,7'lik (2261419 kişi) sıklıkla meme kanseri ve %11,4'lük

(2206771 kişi) sıklık ile akciğer kanseri ilk sıralarda yer almaktadır [15]. IARC verilerine göre 2020 yılında nüfusu 84 339 067 olan Türkiye'de toplam 233 834 kanser vakası kaydedilmiştir. Bu vakaların %17,6'sının (41264) akciğer kanseri, %10,3'ünün (24175) meme kanseri, %9,1'inin (21191) kolon kanseri, %8,3'ünün (19444) ise prostat kanseri olduğu tespit edilmiştir. Kaydedilen ölüm 126335, 5 yıllık prevalans ise 581639 olarak belirtilmiştir [210]. 2040 yılı itibariyle dünya genelinde kanser vakasında 2020 yılına kıyasla %47'lik bir artış olacağı ve vaka sayısının 28,4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [15].

Kanser oluşum nedenleri dikkate alındığında yaşam tarzı değişikliği ve davranışsal faktörlerin değişimiyle kanser insidansında düşüş sağlanabilmektedir. Kanserin önlenebilmesi için mevcut öneriler arasında tütün kullanımının azaltılması, kilo kontrolü ve obezitenin önlenmesi, sağlıklı beslenme alışkanlığı, alkol kullanımının sınırlandırılması, fiziksel aktivitenin arttırılması, güvenli cinsel ilişki, güneş maruziyetinden kaçınılması ve sağlık merkezlerinde kanser ile ilgili kontrollerin düzenli bir şekilde yapılması önerilmektedir [211].

Kanser gelişiminde genotoksik ve epigenetik faktörler önemlidir. Genotoksisite genetik materyaldeki değişiklikler sonucu meydana gelirken [212] epigenetik faktörler DNA diziliminde bir değişiklik yapmaksızın gen ekspresyonunda görülen ve kalıtsal olan hasarları tanımlamaktadır [213]. Kanser oluşumu ve gelişiminde etkili olan DNA hasarı, çeşitli sebeplerle meydana gelebilmektedir. İnsan vücudunda yaklaşık olarak $10^{13}$ hücre olduğu bilinmektedir. Bu hücreler, her gün DNA hasarına sebep olacak on binlerce olaya maruz kalmaktadır [214]. DNA hasarı endojen veya eksojen etkiler sebebiyle meydana gelmektedir [215]. Endojen etkiler olarak; hatalı eşleşme, baz kayıpları, oksidatif hasar örnek gösterilebilirken eksojen etkilerin ise kimyasal ve fiziksel ajanlar olduğu bilinmektedir [216]. DNA'da meydana gelen bu hasarların organizma tarafından onarılması hedeflense de onarım yapılamadığı veya hatalı yapıldığı takdirde DNA'da hasarlar meydana gelebilmektedir [214]. DNA hasarı, mutajenez ve karsinojenez süreçlerinin meydana gelmesinde etkili olmaktadır.

Genotoksik ajanlar, kanserin en önemli nedenlerinden biridir. İnsanlar için genotoksisite riskinin değerlendirdiği çalışmalar için *in vitro* testler ile başlayan ve *in vivo* testlerle devam edilen bir yaklaşım benimsenmiştir. Avrupa Alternatif Yöntemler Doğrulama

Merkezi (ECVAM) tarafından henüz *in vitro* çalışmaların tam anlamıyla *in vivo* çalışmaların yerini doldurulamayacağı kabul edilse de çalışmalar sırasında hayvan kullanımını azaltmak ve gereksiz hayvan deneylerinden kaçınmak gerektiği vurgulanmaktadır [217]. Karsinojenite çalışmaları ile kimyasalların kanser oluşturma potansiyelleri belirlenebilmektedir. Ancak genotoksik aktivite ile karsinojenez arasındaki ilişkinin belirlenmesi bilim dünyasında genotoksik aktivite değerlendirmelerini ön plana çıkarmıştır. Bu amaçla kısa dönemli mutajenite/genotoksisite testlerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Özellikle bu testler arasında kromozomal aberasyon ve sitokinezin durdurulduğu mikroçekirdek testleri geçerlenmiş ve kanseri öngörmede kanıtlanmış testler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanı sıra yaygın bir şekilde bakteriyel mutajenite testleri ve günümüzde birçok hastalık ve maruz kalım değerlendirmelerinde kullanılan comet testine yönelik çalışmalar yoğunlaşmış ve comet testine yönelik validasyon çalışmalarına ağırlık verilmiştir [218-222].

Comet testi, maliyetinin düşük olması, çok yönlü değerlendirme yapılabilmesi sebebiyle sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir [223]. Ostling ve Johanson (1984) tarafından yayınlanan ilk rapordan bu yana, comet testi hem *in vitro* hem de *in vivo* modellerde kimyasalların genotoksisite testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [224]. DNA hasarını ölçme amacıyla, DNA göçünün alkali koşullar altında ölçülmesine dayanan yöntemdeki revizyon ise Singh ve ark. tarafından 1988 yılında yayınlanmıştır [225]. Çoğu araştırma, testin DNA tek sarmal kırıklarını ölçme kabiliyetinden yararlansa da, yöntemde yapılan değişiklikler, DNA çift sarmal kopmalarının, çapraz bağların, baz hasarının ve apoptotik çekirdeklerin saptanmasına da izin vermektedir. Moleküler düzeyde, genotoksik bir ajana maruz kalınması durumunda hücrelerin DNA'sında kuyruklu yıldız oluşumu, jel elektroforezi yöntemiyle görselleştirilebilir. Comet testinde, düşük erime noktalı agaroz içine gömülmüş tek hücre süspansiyonu içeren negatif yüklü parçacıklar içeren hasarlı DNA elektroforeze tabi tutulduğunda, hasarlı DNA, bir "kuyruklu yıldızın" yapısını andırarak, nükleoid gövdeyi içeren hasarsız DNA'dan uzaklaşır ve bu nedenle comet testi adı verilir. Kuyruklu yıldız yapısında hasar görmemiş DNA nükleoid kısmına "baş", arkadaki hasarlı DNA çizgisine "kuyruk" adı verilir. Kuyruktaki DNA yüzdesi, belirli bir hücrede meydana gelen DNA hasarı yüzdesiyle doğru orantılıdır. Böylece, doku başına ~ 100-300 hücrelik temsili bir numune sayılarak, genotoksik stres nedeniyle belirli bir dokuda biriken ortalama DNA hasarı yüzdesine ulaşmak mümkündür [223, 225].

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Çalışmada Kullanılan Örnekler

### 3.1.1. Test edilen örneklerin temini

Çalışmada kullanılan bitkisel zayıflama ürünleri, Türkiye piyasasında bulunan, aktar, market ve internet üzerinden satışı olan ürünler içerisinden seçilmiştir. Kullanıcı kitlesindeki sosyoekonomik farklılıklar göz önünde tutularak sosyal medyada öne çıkarılan veya günlük alışveriş sırasında ulaşılabilecek ürünler içerisinden beş farklı ürün satın alınmıştır. Bu bitkisel ürünlerden biri kapsül formunda, ikisi poşet çay şeklinde, diğer ikisi ise toz halde bulunmaktadır. Çalışmada bitkisel ürünlerin piyasa isimleri açık olarak verilmemiş olup FI, HS, TLS, CLJ kısaltmaları ile kodlanarak gösterilmiştir. Bitkisel ürünlerin kutu üzerinde beyan ettikleri içerikler Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Kapsül formunda olan ürün hariç diğer ürünlerin ambalajında Türk Gıda Kodeksi'ne göre uygun olarak üretildiği ibaresi bulunmaktadır.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan bitkisel zayıflama ürünleri ve üretici tarafından beyan edilen içerikleri

| Araştırılan Bitkisel Zayıflama Ürünleri | Ambalajda Beyan Edilen İçerikler |
|---|---|
| **FI** | Enginar yaprağı, avokado yaprağı, aspir, anason, hindiba, keten tohumu, funda, açlık otu, acı çehre, ardıç tohumu, sandaloz sakızı, stevia, kayısı |
| **MS** | Moringa ekstresi, matcha ekstresi, beyaz çay ekstresi, kırmızı çay ekstresi, sandaloz sakızı ekstresi, yeşil çay ekstresi |
| **HS** | Karahindiba, yeşil çay, mate, at kuyruğu, mürver, kıvırcık nane |
| **TLS** | Teff tohumu, bamya çiçeği, biberiye, funda, yeşil kahve, sandaloz sakızı, kitre zamkı, tarçın, kuşburnu, mate yaprağı, kinoa tohumu, chia tohumu, yeşil çay, barut ağacı kabuğu, aspir tohumu, lepidyum, maca, kiraz sapı, limon otu, açai, |
| **CLJ** | Meksika biberi, turunç (citrus), guarana meyvesi, kitre sakızı ekstresi, tıbbi nişasta |

### 3.1.2. Test edilen örneklerin hazırlanışı

Temin edilen bitkisel zayıflama ürünleri test edilirken kullanım talimatları göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır.

FI kodlu bitkisel zayıflama ürününün kullanım talimatında günde iki kere 1 su bardağı (200 ml) sıcak suyun içerisine 1 süzen poşet (2 g) atılarak 4-6 dk. demlenerek tüketilmesi

belirtilmektedir. MS kodlu bitkisel zayıflama ürünü hazırlama talimatında, günde bir kez 1 çay bardağı (100 ml) soğuk su ile 2 çay kaşığı ürünün (5 g) karıştırılarak içilmesi gerektiği belirtilmektedir. HS kodlu bitkisel zayıflama ürününün hazırlama talimatına göre ise, bir süzen poşet (1,8 g) ürün 1 su bardağı (200 ml) sıcak su içerisinde 4 dk demlenerek tüketilmektedir. TLS kodlu bitkisel zayıflama ürünü ise, 1 süzen poşet (5g) 1 su bardağı (200ml) sıcak su içerisinde 8-9 dk demlenerek hazırlanmaktadır. 1 süzen poşet 5 g ürün içermektedir. CLJ kodlu bitkisel zayıflama ürünü ise, günde bir kez 0,3 g ürün içeren kapsül 1 su bardağı su ile (200 ml) alınmaktadır.

Tüm bitkisel ürünlerin kullanım talimatları göz önünde tutularak, benzer hazırlama koşulları altında stok konsantrasyon 100 mg/ml olacak şekilde steril distile su ile karışımlar hazırlanmıştır. Soğuyan içerikler 0,22 μm filtreden geçirilerek steril edilmiştir.

## 3.2. Hücre Kültürü

### 3.2.1. Hücre kültürü aşamasında kullanılan cihaz, gereç ve sarf malzemeler

- Laminar akım güvenlik kabini (Class II)
- İnkübatör
- Sıcak su banyosu
- Ters faz mikroskop
- Santrifüj
- Vorteks
- Hassas terazi
- Otoklav
- Buzdolabı
- -80 Dondurucu
- Otomatik pipet seti
- Flask (T25)
- Steril tüp (50ml, 15ml, 2 ml)
- Serolojik pipetler
- 96 kuyucuklu plak
- Neubauer lamı

### 3.2.2. Hücre kültüründe kullanılan kimyasallar ve hücre hatları

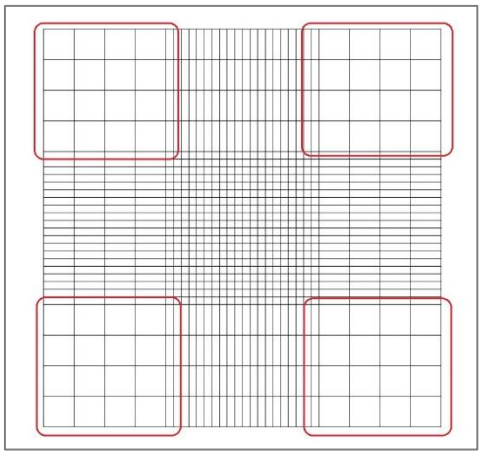
Hücre kültürü için Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), fötal sığır serum (FBS), L-glutamin, penisilin (10000 U/ml) – streptomisin (10000 µg/ml) antibiyotik karışımı, fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS 1X) ve Tripsin/EDTA Gibco (Life Technologies) firmasından, dimetil sülfoksit (DMSO) ve etanol Merck firmasından, tripan mavisi Biological Industries firmasından temin edilmiştir

Araştırmada insan karaciğer kanser hücre hattı (HepG2), maymun sağlıklı böbrek hücre hattı (Vero), insan umbilical ven endotel hücre hattı (Huvec) kullanılmıştır. Tüm hücreler American Type Culture Collection (ATCC) menşeilidir. Huvec hücre hattı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Prof. Dr. Mustafa Ark'ın laboratuvarından temin edilmiştir.

### 3.2.3. Hücre kültürü koşulları

Hücreler %10 FBS, %1 L-Glutamin, %1 penisilin-streptomisin antibiyotik ile zenginleştirilmiş DMEM besiyerinde T25 flask içerisinde, 37°C, %5 $CO_2$ ve nemli ortam şartlarında inkübe edilerek kültüre alınmıştır. Hücrelerin flasktaki yoğunlukları %80'e ulaştığında, %0,05'lik tripsin-EDTA çözeltisi ile hücreler flasktan kaldırılarak hücre sayımı işlemi yapılmıştır. Çalışmadaki deney aşamasına göre hücreler alt kültüre alınmış veya hücre ekimi ile plaklara aktarılmıştır.

Hücre sayımı için tripan mavisi yöntemi kullanılmıştır. Tripsin-EDTA ile alınan hücreler yıkandıktan sonra resüspanse edilerek, eşit hacimde hücre süspansiyonu ve tripan mavisi çözeltisi bir tüpe alınmış, karıştırılarak neubauer lamına hücre sayımı için aktarılmıştır. Hücre sayımı mikroskop altında lamdaki dört büyük karenin içerisinde kalan hücrelerin sayılması ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Neubauer lamı ve hücre sayımında dikkate alınan alanlar

Tripan mavisi uygulandıktan sonra, canlı hücreler mikroskop altında parlak ve renksiz, ölü hücreler ise boyayı içine alarak mavi renkte görülmektedir. Lamda canlı hücre sayımı yapılarak aşağıdaki eşitlik aracılığı ile süspansiyondaki hücre sayısı belirlenmiştir.

$$\frac{Hücre}{ml} = \frac{Toplam\ sayılan\ hücre\ x\ Seyreltme\ Faktörü\ x\ 10000}{Sayım\ yapılan\ kare\ sayısı} \quad (3.1)$$

### 3.3. Sitotoksik Aktivitenin Belirlenmesi

#### 3.3.1. Sitotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanılan cihaz, gereç ve sarf malzemeler

- Mikroplaka okuyuculu spektrofotometre
- Mikroplaka (96 kuyucuk)
- Falcon tüp (15, 50 ml)
- Otomatik pipet (10, 100, 250, 1000 ml)
- Serolojik pipet (5, 10, 20 ml)
- Sıcak su banyosu

#### 3.3.2. Sitotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanılan kimyasallar

Fenol kırmızısı içermeyen DMEM, FBS, L-glutamin, penisilin (10000 U/ml) – streptomisin (10000 µg/ml) antibiyotik karışımı ve PBS Gibco (Life Technologies)

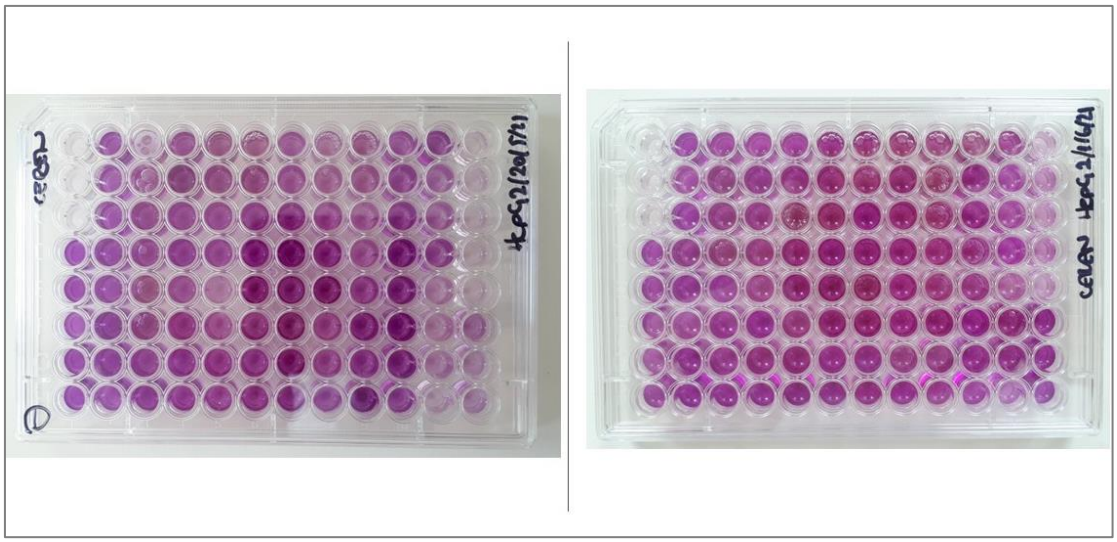
firmasından, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) Thermo Fischer firmasından, DMSO Merck firmasından temin edilmiştir.

### 3.3.3. MTT yöntemi ile sitotoksik aktivitenin belirlenmesi

Çalışmada araştırılacak bitkisel ürünlerin sitotoksik aktivite değerlendirmeleri MTT yöntemi ile yapılmıştır. Deney tasarımı her bitkisel ürün için negatif kontrol (su), pozitif kontrol (doksorubisin), ürünün beş farklı dozu olmak üzere her deneyde üç kez tekrar edilerek ve en az üç deney olacak şekilde yapılmıştır (n=9). Her ürün bu deney tasarımı ile Huvec, HepG2 ve Vero hücreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Beş farklı zayıflama ürünü için, 100 mg/ml stok çözeltiden yola çıkılarak son konsantrasyonları 10, 31,6, 100, 316 ve 1000 µg/ml olacak şekilde yarı logaritmik seyreltme ile test çözeltileri hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan doksorubisin ise 0,3 1, 3, 10 µM, son konsantrasyonlarında uygulanmıştır. Hücreler ekildikten ve test maddeleri uygulandıktan sonra hücre morfolojisinde meydana gelebilecek değişiklikler faz kontrast mikroskop ile düzenli olarak kontrol edilmiştir.

MTT yöntemi için, plakalardaki her kuyucuğa fenol kırmızısı içermeyen zenginleştirilmiş DMEM ile 6000 hücre aktarılmıştır. Hücreler bir gece inkübe edildikten sonra besiyeri tazelenerek deney tasarımına göre test maddeleri ve kontrollerin uygun konsantrasyonları hücrelerle muamele edilmiştir. 48 saat test maddeleri ile maruz bırakılmanın ardından, maddeler ortamdan uzaklaştırılarak hücreler MTT çözeltisi (1g/L) ile 3 saat inkübe edilmiştir. Oluşan formazan kristallerinin çözünmesi amacıyla kuyucukların üzerine DMSO eklenerek pipet ile karıştırılmıştır. Çözünen formazan kristallerinin absorbansı, 570 nm'de plak okuyuculu spektrofotometrede ölçülmüştür (Resim 3.1.). Negatif kontrolün hücre canlılığı %100 olarak kabul edilerek her bir ürün için $IC_{50}$ değeri hesaplanmıştır.



Resim 3.1. Abosrbansı ölçülen MTT plak örnekleri

## 3.4. Genotoksik Aktivitenin Belirlenmesi

### 3.4.1. Genotoksik aktivite değerlendirilmesinde kullanılan cihaz, gereç ve sarf malzemeler

- Buzdolabı
- Elektroforez tankı ve güç kaynağı
- Hassas terazi
- pH metre
- Manyetik karıştırıcı
- Sıcak tabla
- Santrifüj
- Vorteks
- Floresan mikroskop (Zeiss)
- Otomatik pipet seti
- Lam- lamel
- Cam Şale
- 1,5 ml santrifüj tüpü
- 96 kuyucuklu plak

### 3.4.2. Genotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanılan kimyasallar

Düşük erime noktalı agar (LMA), yüksek erime noktalı agar (HMA), PBS, sodyum hidroksit (NaOH), etilendiamintetraasetik asit (EDTA), etidyum bromür (EtBr), trizma baz, hidroklorik asit (HCl) ve Triton-X Sigma Aldrich firmasından, DMSO Merck firmasından temin edilmiştir.

### 3.4.3. Alkali comet yöntemi ile genotoksik aktivitenin belirlenmesi

Araştırılan bitkisel ürünlerin genotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi için alkali comet yöntemi kullanılmıştır [226]. Deney tasarımı her bitkisel ürün için negatif kontrol (su), pozitif kontrol (doksorubisin), ürünün üç farklı dozu olmak üzere her deneyde iki kez tekrar edilerek ve en az üç deney olacak şekilde yapılmıştır (n=6). Her ürün bu deney tasarımında Huvec, HepG2 ve Vero hücreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada kullanılan bitkisel zayıflama ürün konsantrasyonları, sitotoksik aktivite değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurularak belirlenmiş, hücre canlılığında %30'dan fazla inhibisyona neden olan dozlar sitotoksik olarak tanımlanarak comet testine alınmamıştır [226]. Buna göre genotoksik aktivite değerlendirmesinde kullanacak ürünlerin test edilen son konsantrasyonları her hücre için aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

Huvec hücre hattı: FI, MS, TLS için 100, 316, 1000 µg/ml, HS ve CLJ için 31,6, 100, 316 µg/ml,

HepG2 hücre hattı: FI, MS, HS, TLS ve CLJ için 100, 316, 1000 µg/ml,

Vero hücre hattı: FI, MS, HS, TLS için 100, 316, 1000 µg/ml, CLJ için 31,6, 100, 316 µg/ml olarak uygulanmıştır.

Pozitif kontrol olarak uygulanan doksorubisinin son konsantrasyonu ise 3 µM olarak belirlenmiştir.

Hücre kültüründe comet testi deney tasarımı dikkate alınarak, kuyucuklara 6000 hücre ekimi yapılmıştır. Bir gece inkübe edilen hücreler üzerine yukarıda belirtilen

konsantrasyonlarda test edilecek maddeler ve pozitif kontrol ilave edilmiş ve 48 saat süre ile maruz bırakılmışlardır. Süre sonunda besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış, PBS ile yıkanarak, tripsin-EDTA ile hücreler plak tabanından kaldırıldıktan sonra 100 µl taze besiyeri ile süspande edilerek tüplere alınmıştır. Ardından hücre süspansiyonu, 100 µl % 0,65'lik LMA ile karıştırılmış, %0,65'lik HMA kaplı lamların üzerine yayılmış ve lamel ile kapatılmıştır. Agar katılaştıktan sonra hücreler, gece boyunca lizis çözeltisinde (2,5 M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Trisma baz, %10 DMSO, %1 Triton-X 100; pH 10) buzdolabında bekletilmiştir. Ardından lamlar 20 dakika alkali elektroforez çözeltisinde (10 M NaOH, 0,2 M EDTA) bekletilmiştir. Süre sonunda 300 mA, 25 V şartları altında 20 dakika elektroforez işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforez işleminin ardından lamlar 3 kez 5 dakika süre ile nötralizasyon çözeltisi (0,4 M Tris; pH: 7,5) ile yıkanmıştır. Lamların değerlendirilmesi için 50 µl etidyum bromür çözeltisi (100 µg/ml) ile boyama yapılmıştır. Lamlar floresan mikroskop (Zeiss, Axioscope 2) ile görüntü analiz yazılımı (Perceptive Software comet III) kullanılarak değerlendirilmiştir. Her lamdan 100 hücre sayılarak her doz için toplam 600 hücre değerlendirilmesi yapılmıştır. DNA hasarının belirlenmesinde % Kuyruk DNA parametresi kullanılmıştır [227].

### 3.5. İstatistiksel analiz

Veriler Graphpad Prism 9 (demo versiyon) programı ile analiz edilmiştir. Sitotoksisite analizinde % hücre canlılık değerleri her bir doz için ortalama ± standart hata şeklinde verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler olduğundan doz grupları arasındaki ortalama farkları tek yönü varyans analizi ile belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farklar ise Tukey'in çoklu karşılaştırma testi ile irdelenmiştir. $IC_{50}$ belirlemek için doğrusal olmayan regresyon analizi kullanılmıştır. Genotoksisite analizinde, her lamda değerlendirilen hücrelerin % kuyruk DNA verilerinin ortanca değerleri alınmıştır. Daha sonra her doz için tekrar lamlarındaki ortanca değerlerin ortalama ve standart hata değerleri verilmiştir. Kontrol ve doz grupları arası karşılaştırmalar bu ortalama değerler üzerinden tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunması halinde Tukey'in çoklu karşılaştırmaları testi kullanılarak ileri analizler yapılmıştır. Çalışmada $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

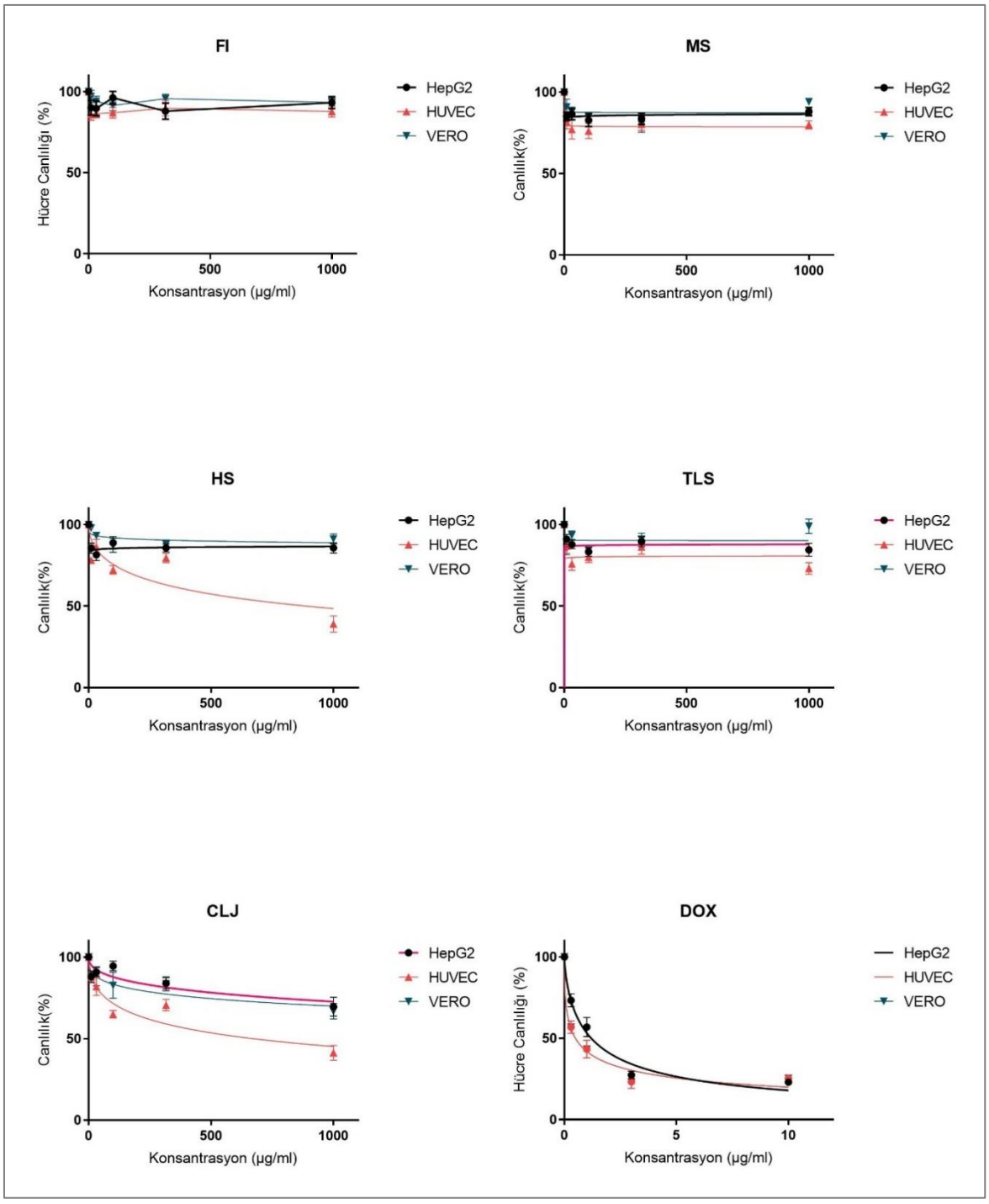
## 4.1. Bitkisel Zayıflama Ürünlerinin Huvec, HepG2 ve Vero Hücre Hatlarında Sitotoksik Aktivite Değerlendirme Sonuçları

Huvec, HepG2 ve Vero hücre hatlarının piyasadaki bitkisel zayıflama ürünlerine (FI, MS, HS, TLS, CLJ) 48 saat süre ile maruz kalması sonucu oluşturabileceği sitotoksik etkiler MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. 10, 31,6, 100, 316, 1000 µg/ml konsantrasyonları ile araştırılan örneklere ait bulgular Şekil 4.1'de gösterilmiştir. HS ve CLJ kodlu bitkisel zayıflama ürünlerinin Huvec hücreleri için $IC_{50}$ değerleri sırasıyla 889,0± 250,9 ve 669±149,7 µg/ml olarak belirlenirken diğer ürünlerin $IC_{50}$ değerleri 1000 µg/ml'nin üzerinde gözlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Bitkisel zayıflama ürünlerine ait $IC_{50}$ değerleri

| Test maddeleri | $IC_{50}$ değerleri (µg/ml) | | |
|---|---|---|---|
| | Huvec | HepG2 | Vero |
| FI | >1000 | >1000 | >1000 |
| MS | >1000 | >1000 | >1000 |
| HS | 889,0 ± 250,9 | >1000 | >1000 |
| TLS | >1000 | >1000 | >1000 |
| CLJ | 669 ± 149,7 | >1000 | >1000 |
| DOX | 0,49±0,12 | 1,20 ±0,14 | 2,72±0,20 |

Doksorubisin (pozitif kontrol) konsantrasyonları µM cinsindendir.




Şekil 4.1. Bitkisel zayıflama ürünlerinin Huvec, HepG2 ve Vero hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi

Test maddelerinin dozuna bağlı olarak her bir hücrenin kontrole göre hücre canlılığındaki değişim sonuçları Çizelge 4.2, 4.3 ve 4.4.'te detaylı olarak verilmiştir.

Çizelge 4.2. Huvec hücrelerine ait yüzde hücre canlılığı değerleri

| HUVEC | | | |
|---|---|---|---|
| Test maddeleri | Konsantrasyon | % Hücre Canlılığı ± SH | p değeri |
| NK | | 100 | |
| FI | 10 | 85,80 ± 3,60 | 0,06 |
| | 31,6 | 86,51 ± 2,63 | 0,11 |
| | 100 | 86,99 ± 3,30 | 0,13 |
| | 316 | 89,75 ± 4,84 | 0,30 |
| | 1000 | 87,73 ± 3,40 | 0,10 |
| MS | 10 | **81,80 ± 4,52*** | 0,03 |
| | 31,6 | **76,96 ± 5,87*** | 0,00 |
| | 100 | **76,06 ± 4,59*** | 0,00 |
| | 316 | **80,15 ± 3,90*** | 0,01 |
| | 1000 | **79,78 ± 2,51*** | 0,01 |
| HS | 10 | **78,13 ± 1,19*** | 0,00 |
| | 31,6 | 86,22 ± 4,651 | 0,11 |
| | 100 | **72,14 ± 2,65*** | <0,0001 |
| | 316 | **79,55 ± 2,88*** | 0,00 |
| | 1000 | **38,99 ± 4,95*** | <0,0001 |
| TLS | 10 | 86,92 ± 4,50 | 0,05 |
| | 31,6 | **75,82 ± 4,00*** | <0,0001 |
| | 100 | **79,94 ± 3,23*** | 0,00 |
| | 316 | **86,33 ± 4,48*** | 0,04 |
| | 1000 | **73,08 ± 3,63*** | <0,0001 |
| CLJ | 10 | 87,70 ± 3,45 | 0,17 |
| | 31,6 | **81,92 ± 5,53*** | 0,01 |
| | 100 | **64,97 ± 2,31*** | <0,0001 |
| | 316 | **70,56 ± 3,46*** | <0,0001 |
| | 1000 | **41,25 ± 4,54*** | <0,0001 |
| PK (Dox) | 0,3 µM | **56,90 ± 3,79*** | <0,0001 |
| | 0,1 µM | **43,36 ± 5,47*** | <0,0001 |
| | 3 µM | **23,27 ± 4,03*** | <0,0001 |
| | 10 µM | **25,36 ± 2,07*** | <0,0001 |

*: Negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Çizelge 4.3. HepG2 hücrelerine ait hücre canlılığı değerleri

| HEPG2 | | | |
|---|---|---|---|
| Test maddeleri | Konsantrasyon | % Hücre Canlılığı ± SH | p değeri |
| NK | | 100 | |
| FI | 10 | 90,1 ± 4,59 | 0,55 |
| | 31,6 | 89,64 ± 4,55 | 0,53 |
| | 100 | 96,22 ± 3,95 | 0,99 |
| | 316 | 87,97 ± 4,95 | 0,37 |
| | 1000 | 93,15 ± 3,70 | 0,88 |
| MS | 10 | **85,01 ± 2,56*** | 0,03 |
| | 31,6 | 86,35 ± 3,56 | 0,06 |
| | 100 | **82,74 ± 3,96*** | 0,01 |
| | 316 | **83,54 ± 3,46*** | 0,02 |
| | 1000 | 87,95 ± 2,50 | 0,13 |
| HS | 10 | **85,50 ± 3,14*** | 0,01 |
| | 31,6 | **81,45 ± 3,49*** | 0,00 |
| | 100 | 88,76 ± 3,83 | 0,10 |
| | 316 | **85,66 ± 2,52*** | 0,01 |
| | 1000 | **85,66 ± 3,09*** | 0,01 |
| TLS | 10 | 91,06 ± 2,95 | 0,22 |
| | 31,6 | **87,86 ± 2,56*** | 0,03 |
| | 100 | **83,31 ± 2,75*** | 0,00 |
| | 316 | 89,50 ± 3,10 | 0,10 |
| | 1000 | **84,48 ± 3,91*** | 0,00 |
| CLJ | 10 | 87,92 ± 3,53 | 0,13 |
| | 31,6 | 90,77 ± 2,67 | 0,41 |
| | 100 | 94,51 ± 2,98 | 0,86 |
| | 316 | **83,81 ± 3,50*** | 0,02 |
| | 1000 | **69,55 ± 5,80*** | <0,0001 |
| PK (Dox) | 0,3 µM | **73,27 ±4,06*** | <0,0001 |
| | 1 µM | **56,92 ± 5,93*** | <0,0001 |
| | 3 µM | **27,46 ± 2,25*** | <0,0001 |
| | 10 µM | **23,03 ± 1,31*** | <0,0001 |

*: Negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çizelge 4.4. Vero hücrelerine ait hücre canlılığı değerleri

| | | VERO | |
|---|---|---|---|
| | | % Hücre Canlılığı ± SS | p değeri |
| NK | | 100 | |
| FI | 10 | 96,98 ± 3,887 | 0,97 |
| | 31,6 | 94,05 ± 3,142 | 0,71 |
| | 100 | 91,48 ±3,356 | 0,39 |
| | 316 | 95,66 ± 2,658 | 0,90 |
| | 1000 | 93,39 ± 2,446 | 0,61 |
| MS | 10 | 90,69 ± 4,911 | 0,38 |
| | 31,6 | 87,81 ± 2,978 | 0,14 |
| | 100 | **84,65 ± 2,840 *** | 0,02 |
| | 316 | **80,14 ±4,930 *** | 0,00 |
| | 1000 | 94,01 ± 1,591 | 0,74 |
| HS | 10 | 97,82 ± 1,723 | 0,98 |
| | 31,6 | 93,14 ± 1,795 | 0,21 |
| | 100 | **87,26 ±4,223 *** | 0,01 |
| | 316 | **87,88 ±2,573 *** | 0,01 |
| | 1000 | 91,13 ± 3,013 | 0,05 |
| TLS | 10 | **85,39 ±3,933 *** | 0,01 |
| | 31,6 | 93,43 ± 2,569 | 0,43 |
| | 100 | **84,21 ± 1,932 *** | 0,00 |
| | 316 | 90,85 ± 3,774 | 0,18 |
| | 1000 | 98,98 ± 4,468 | 0,99 |
| CLJ | 10 | 88,46 ± 2,391 | 0,48 |
| | 31,6 | 88,21 ± 5,901 | 0,52 |
| | 100 | 82,61 ± 7,898 | 0,07 |
| | 316 | 83,56 ± 4,287 | 0,13 |
| | 1000 | **66,74 ± 4,797 *** | <0,0001 |
| PK (Dox) | 0,3 µM | **88,50 ± 1,73*** | 0,0017 |
| | 1 µM | **77,81 ± 2,93*** | <0,0001 |
| | 3 µM | **51,62 ± 1,94*** | <0,0001 |
| | 10 µM | **40,67 ± 2,25*** | <0,0001 |

*: Negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

FI kodlu bitkisel zayıflama ürününün 10, 31,6, 100, 316 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarına 48 saat süre ile maruz kalan Huvec, HepG2 ve Vero hücrelerinde negatif kontrole karşı istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir sitotoksik aktivite gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tüm hücre tipleri için en yüksek konsantrasyonda dahi %85'in üzerinde hücre canlılığı olduğu görülmüştür (Çizelge 4.2-4.4).

MS kodlu bitkisel zayıflama ürününün sitotoksisite sonuçlarına bakıldığında, Huvec hücreleri üzerinde uygulanan tüm konsantrasyonlarda, HepG2 (10, 100, 316 µg/ml) ve Vero hücrelerinde (100 ve 316 µg/ml) bazı konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilse de ($p<0,05$), hücre canlılıklarının biyolojik olarak anlamlı bir düşüşe ulaşmadığı ve doz-yanıt ilişkisi göstermediği bulunmuştur (Çizelge 4.2-4.4).

HS kodlu bitkisel zayıflama ürününün HepG2 ve Vero hücre hatlarında doza bağlı olmayan ve en yüksek konsantrasyonda dahi %85 ve üzerinde hücre canlılığının devam ettiği ancak negatif kontrol ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu belirlenen bazı konsantrasyonlar gözlenmiştir. Bununla birlikte Huvec hücre hattında uygulanan en yüksek 1000 µg/ml konsantrasyonda hücre canlılığı %38,99 olarak belirlenmiş ve hem biyolojik hem de istatistiksel olarak HS kodlu zayıflama ürününün yüksek dozda endotel hücrelerde sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). 316 µg/ml (%79,55) ile 1000 µg/ml konsantrasyonda görülen hücre canlılığı (%38,99) arasında da doza bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.2-4.4).

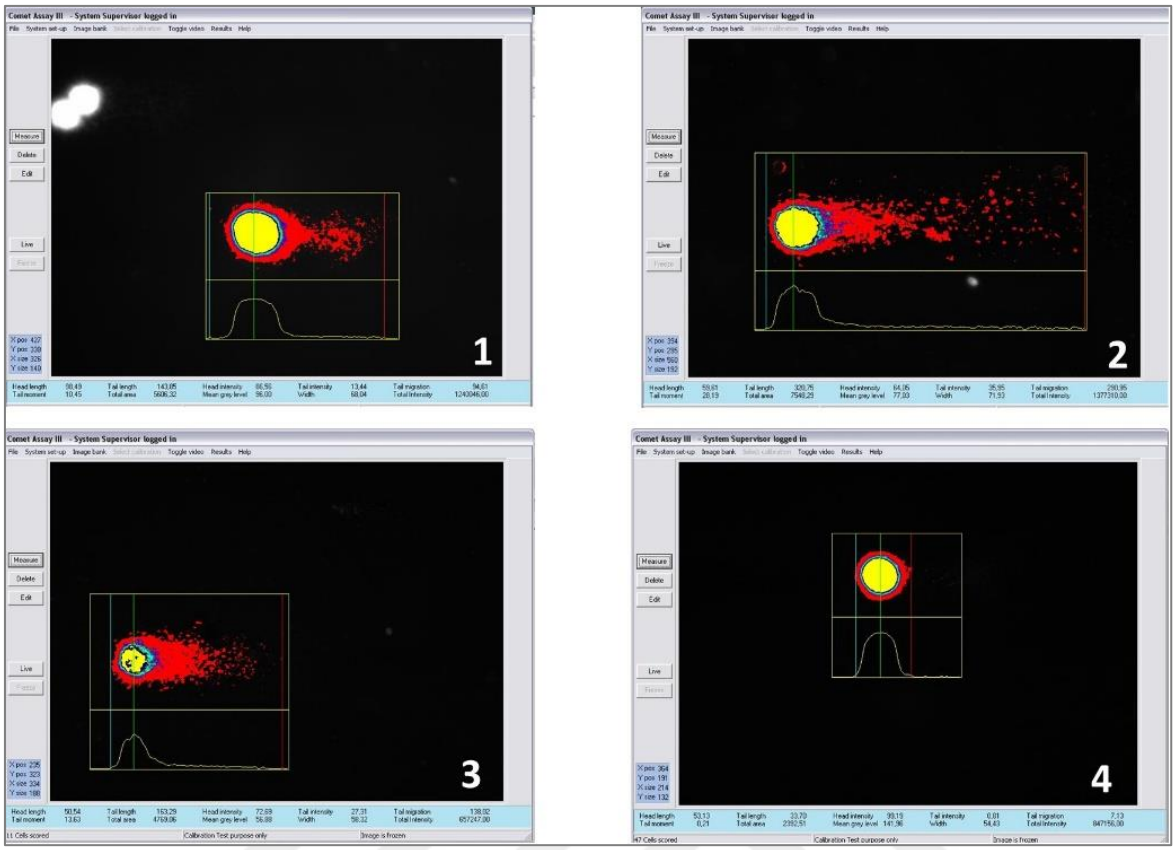
TLS kodlu bitkisel zayıflama ürününün hücre canlılığı sonuçları değerlendirildiğinde, Huvec (31,6, 100, 316, 1000 µg/ml), HepG2 (31,6, 100, 1000 µg/ml) ve Vero hücrelerinde (10 ve 100 µg/ml) bazı konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) fakat hücre canlılıklarının biyolojik olarak anlamlı bir düşüş göstermediği ve doz-yanıt ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.2-4.4).

CLJ kodlu bitkisel zayıflama ürününün Huvec hücrelerine uygulanması sonucu en düşük doz hariç diğer tüm konsantrasyonlarda negatif kontrol ile karşılaştırıldığında % hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir sitotoksisite görülmüştür ($p<0,05$). Bu sitotoksik etki 1000 ug/ml konsantrasyonda yaklaşık %40'a düşen hücre canlılığı ile sonuçlanmıştır.

Bununla birlikte uygulanan dozlar arasında hücre canlılığı üzerine etkinin istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında, sadece 31,6 – 100 µg/ml ($p=0,0426$) ve 316 – 1000 µg/ml ($p<0,0001$) konsantrasyonları arasında anlamlılık olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.2). HepG2 hücre hattında da 316 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarına istatistiksel olarak anlamlı bir sitotoksik aktivite gözlenmiş ($p<0,05$), 316 µg/ml konsantrasyona maruz kalan hücrelerde canlılık %83,81 iken 1000 µg/ml konsantrasyonda hücrelerde canlılık %69,55'e düşmüştür (Çizelge 4.3). Vero hücre hattında ise 316 µg/ml konsantrasyona kadar herhangi bir biyolojik ve istatistiksel olarak anlamlı sitotoksisite gözlenmezken ($p>0,05$) 1000 µg/ml konsantrasyona 48 saat süre ile maruz kalan Vero hücrelerinde canlılığın %66,74'e düştüğü belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.4). Hem endotel hem de böbrek hücrelerinde test edilen en yüksek konsantrasyonlarda belirgin sitotoksisite raporlanmıştır.

## 4.2. Bitkisel Zayıflama Ürünlerinin Huvec, HepG2 ve Vero Hücre Hatlarında Genotoksik Aktivite Değerlendirme Sonuçları

Piyasadan alınan FI, MS, HS, TLS, CLJ kodlu bitkisel zayıflama ürünlerinin sitotoksik olmayan konsantrasyonlarının 48 saat boyunca Huvec, HepG2 ve Vero hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları Çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Deney, Huvec, HepG2 ve Vero hücre hatlarında 3 farklı konsantrasyon kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirme % Kuyruk DNA verileri dikkate alınarak yapılmıştır.




Resim 4.1. Floresan mikroskopta 1: Huvec hücre hattında MS 1000 µg/ml, 2: HepG2 hücre hattında HS 1000 µg/ml, 3: Vero hücre hattında TLS 1000 µg/ml 4: Vero hücre hattında negatif kontrol görünümü

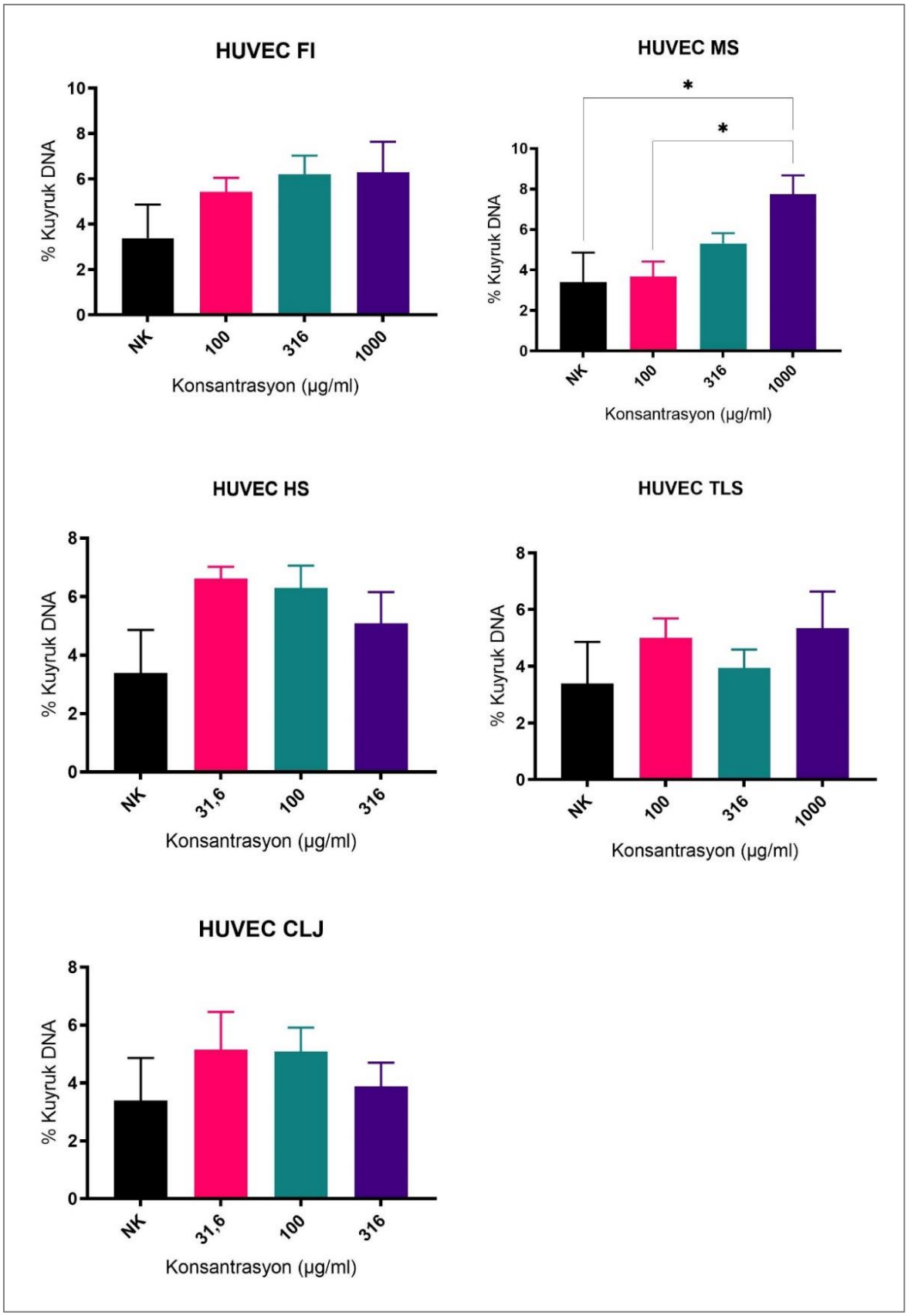
### 4.2.1. Huvec hücre hattı için genotoksik aktivite sonuçları

Çalışma kapsamındaki bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca Huvec hücrelerine, belirlenen konsantrasyonlarda uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçlarına göre sadece MS kodlu bitkisel zayıflama ürününün 1000 µg/ml olan en yüksek konsantrasyonunda negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir genotoksik aktivite gözlenmiştir. FI, HS, TLS ve CLJ bitkisel zayıflama ürününün hiçbir konsantrasyonunda negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı genotoksisitede artışa ulaşılamamıştır (Şekil 4.3) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Bitkisel zayıflama ürünlerinin Huvec hücrelerindeki DNA hasarı sonuçları

| HUVEC | | | |
|---|---|---|---|
| Test Bileşeni | Konsantrasyon (µg/ml) | %Kuyruk DNA ± SH | p değeri |
| NK | | 3,39 ± 1,47 | |
| FI | 100 | 5,42 ± 0,62 | 0,98 |
| | 316 | 6,21 ± 0,81 | 0,96 |
| | 1000 | 6,29 ± 1,35 | 0,95 |
| MS | 100 | 3,67 ± 0,75 | 0,99 |
| | 316 | 5,31 ± 0,51 | 0,46 |
| | 1000 | **7,74 ± 0,94*** | **0,02** |
| HS | 31,6 | 6,62 ± 0,41 | 0,10 |
| | 100 | 6,29 ± 0,77 | 0,18 |
| | 316 | 5,09 ± 1,07 | 0,60 |
| TLS | 100 | 5,01 ± 0,69 | 0,72 |
| | 316 | 3,94 ± 0,66 | 0,98 |
| | 1000 | 5,35 ± 1,29 | 0,56 |
| CLJ | 31,6 | 5,15 ± 1,31 | 0,71 |
| | 100 | 5,09 ± 0,83 | 0,73 |
| | 316 | 3,89 ± 0,82 | 0,99 |
| PK (Dox) | 0,3 µM | **31,19 ± 5,48*** | **0,00** |

*: Negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)




Şekil 4.2. Bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca Huvec hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları (*: İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0,05$)

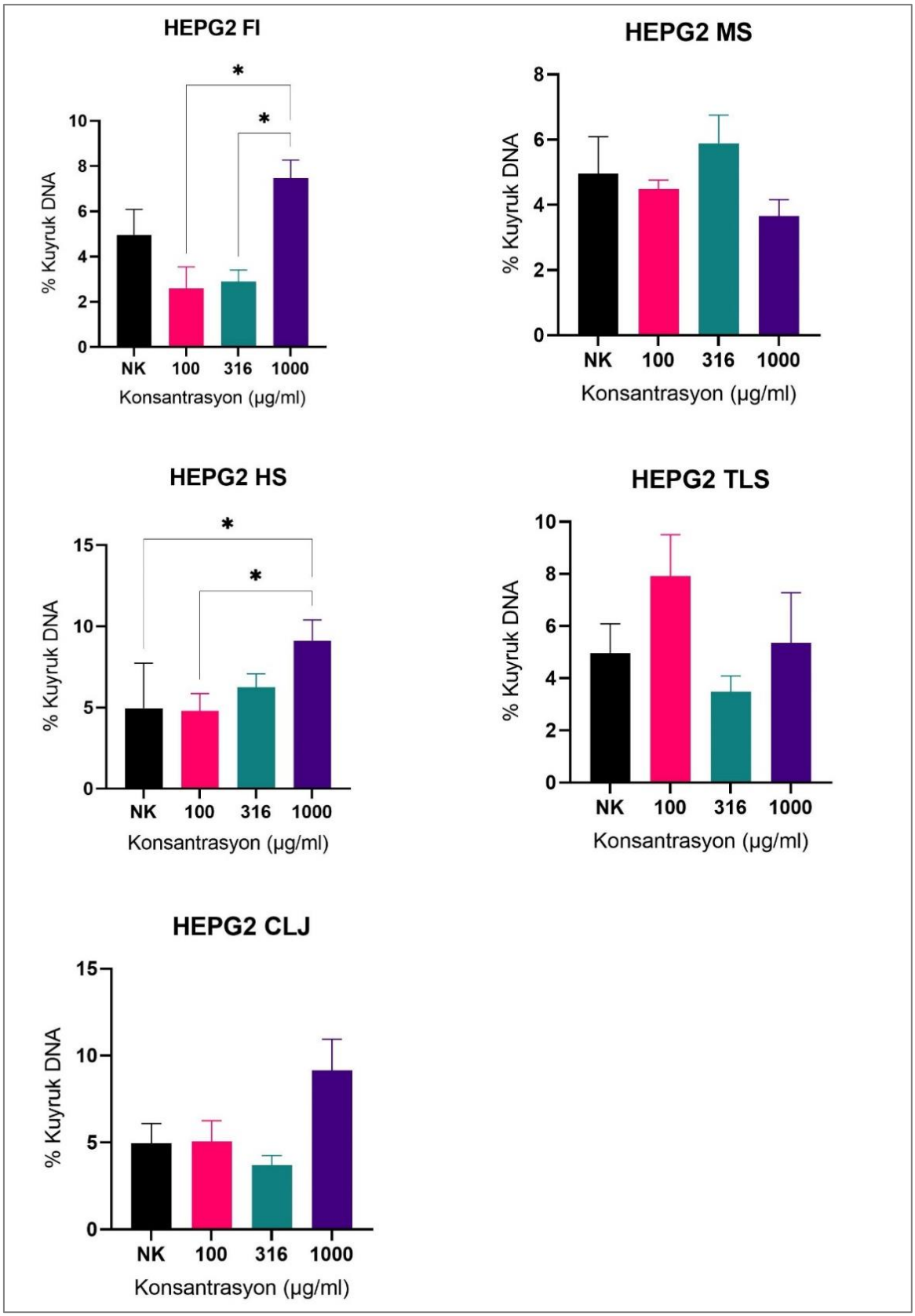
### 4.2.2. HepG2 hücre hattı için genotoksik aktivite sonuçları

Bitkisel zayıflama ürünlerinin HepG2 hücrelerine uygulanması sonrası değerlendirilen DNA hasarı bulgularına göre FI, MS, TLS ve CLJ kodlu bitkisel zayıflama ürünlerinin, test edilen konsantrasyonlarda negatif kontrol ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir genotoksik aktivite gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.6) (Şekil 4.4). HS kodlu bitkisel zayıflama ürününün ise negatif kontrol ile 1000 µg/ml konsantrasyonları arasında DNA hasarında anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$). Negatif kontrolde % Kuyruk DNA sonucu 4,96 ± 1,13 olarak belirlenirken 1000 µg/ml konsantrasyonda 9,11 ± 0,64 olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte daha düşük konsantrasyonlarda doza bağlı istatistiksel anlamlı bir artış gözlenmemiştir.

Çizelge 4.6. Bitkisel zayıflama ürünlerinin HepG2 hücrelerindeki DNA hasarı sonuçları

| | HEPG2 | | |
|---|---|---|---|
| Test Bileşeni | Konsantrasyon (µg/ml) | %Kuyruk DNA ± SH | p değeri |
| NK | | 4,96 ± 1,13 | |
| FI | 100 | 2,59 ± 0,95 | 0,32 |
| | 316 | 2,90 ± 0,51 | 0,44 |
| | 1000 | 7,46 ± 0,81 | 0,28 |
| MS | 100 | 4,48 ± 0,28 | 0,06 |
| | 316 | 5,89 ± 0,86 | 0,31 |
| | 1000 | 3,66 ± 0,51 | 0,68 |
| HS | 100 | 4,78 ± 0,53 | 0,99 |
| | 316 | 6,25 ± 0,42 | 0,71 |
| | 1000 | **9,11 ± 0,64*** | **0,01** |
| TLS | 100 | 7,92 ± 1,58 | 0,42 |
| | 316 | 3,48 ± 0,62 | 0,85 |
| | 1000 | 5,35 ± 1,93 | 0,99 |
| CLJ | 100 | 5,06 ± 1,20 | >0,9999 |
| | 316 | 3,70 ± 0,55 | 0,92 |
| | 1000 | 9,16 ± 1,78 | 0,13 |
| PK (Dox) | 0,3mM | **22,45 ± 4,33*** | **0,00** |

*: Negatif kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)



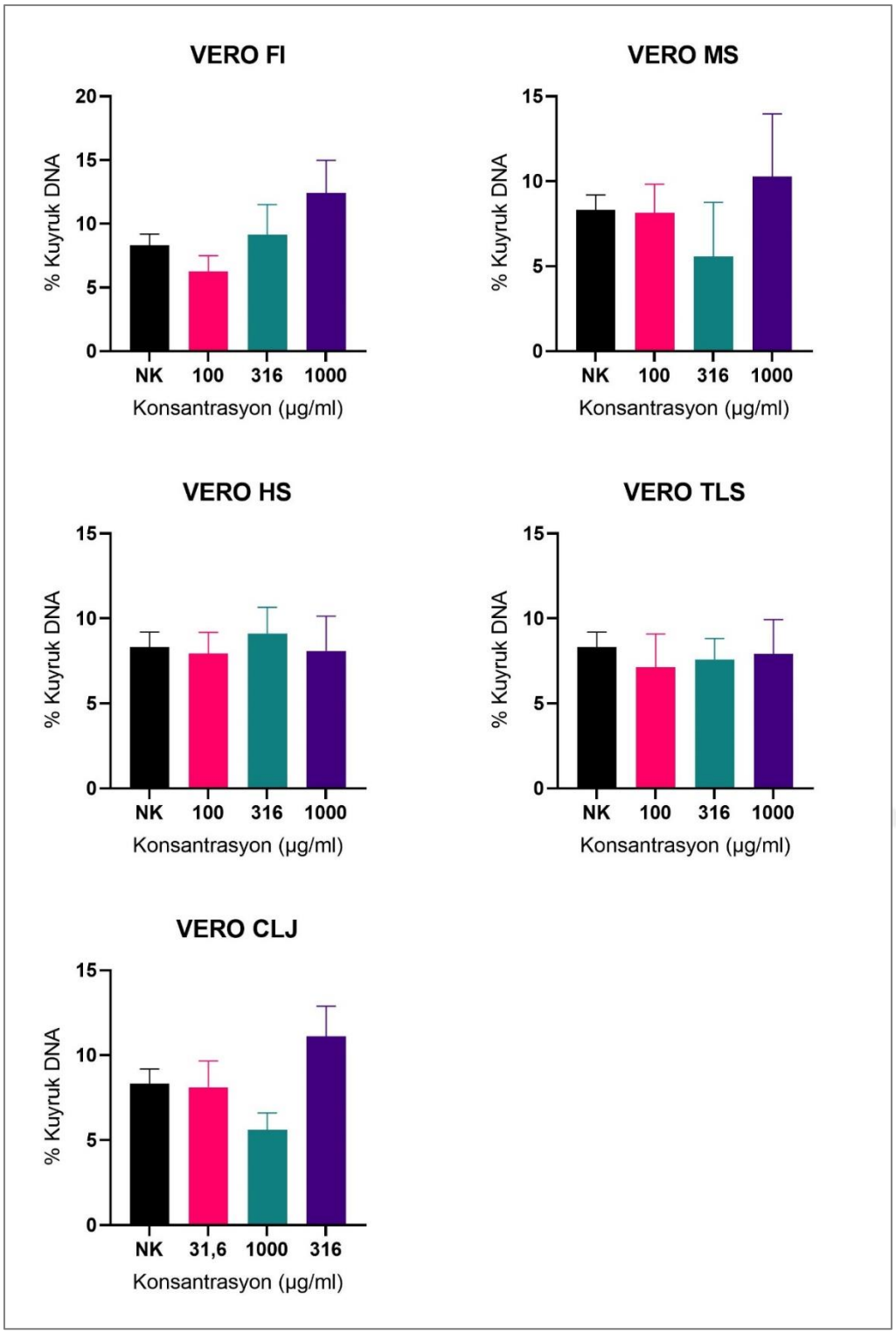

Şekil 4.3. Bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca HepG2 hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları (*: İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0,05$)

### 4.2.3. Vero hücre hattı için genotoksik aktivite sonuçları

Bitkisel zayıflama ürünlerinin sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda 48 saat boyunca Vero hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizine göre araştırılan FI, MS, HS, TLS ve CLJ bitkisel zayıflama ürünlerinin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı bir DNA hasarına neden olmadığı gözlenmiştir. (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Bitkisel zayıflama ürünlerinin Vero hücrelerindeki DNA hasarı sonuçları

| VERO | | | |
|---|---|---|---|
| Test Bileşeni | Konsantrasyon (µg/ml) | % Kuyruk DNA ± SH | p değeri |
| NK | | 8,32 ± 0,87 | |
| FI | 100 | 6,26 ± 1,23 | 0,96 |
| | 316 | 9,15 ± 2,37 | 0,99 |
| | 1000 | 12,43 ± 2,55 | 0,65 |
| MS | 100 | 8,14 ± 0,85 | 0,99 |
| | 316 | 5,58 ± 1,42 | 0,51 |
| | 1000 | 10,27 ± 1,51 | 0,72 |
| HS | 100 | 7,93 ± 1,25 | 0,99 |
| | 316 | 9,11 ± 1,54 | 0,98 |
| | 1000 | 8,09 ± 2,03 | 0,99 |
| TLS | 100 | 7,12 ± 1,97 | 0,96 |
| | 316 | 7,59 ± 1,23 | 0,98 |
| | 1000 | 7,92 ± 2,02 | 0,98 |
| CLJ | 31,6 | 8,12 ± 1,53 | 0,99 |
| | 100 | 5,61 ± 1,00 | 0,59 |
| | 316 | 11,11 ± 1,78 | 0,54 |
| PK (Dox) | 0,3 µM | **21,80 ± 1,86*** | **0,01** |




Şekil 4.4. Bitkisel zayıflama ürünlerinin 48 saat boyunca Vero hücrelerine uygulanması sonrası yapılan alkali comet analizi sonuçları

# 5. TARTIŞMA

Günümüzde küresel bir sağlık sorunu olan obezite ve fazla kilonun prevalansında artış olduğu görülmekte ve bir çok sağlık sorunuyla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedavisi ve önlenmesi oldukça önemlidir. Tedavisinde fiziksel aktivite artışı, yaşam şekli değişikliği, ilaç uygulamaları ve cerrahi yöntemler bulunmaktadır. Bununla birlikte kolay erişilebilir olması ve doğal olduğu için zararsız olduğuna duyulan inanç sebebiyle bitkisel zayıflama ürünlerine olan talep gün geçtikçe artmaktadır. Bitkisel zayıflama ürünleri enerji harcanmasında artış, tokluk hissi, adiposit dokuda farklılaşma sağlama, lipaz inhibisyonu gibi birden fazla etki mekanizması ile kilo kaybının sağlanmasına yardımcı olabilmektedir [228]. Ancak bitkisel zayıflama ürünlerinin etkinliği ve güvenilirliğine yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmakta ve bu çalışmalarda sağlık üzerine bazı olumsuz etkiler raporlanmaktadır [7, 72, 135]. ABD'de 2004-2013 yılları arasında, acil servise diyet takviyesi kullanımı kaynaklı başvurular incelendiğinde, hastaların %65,9'unun bitkisel ürünler sebebiyle ve bu hastaların da %25,5'inin bitkisel zayıflama ürünlerinin olumsuz etkileri nedeniyle geldiği görülmüştür. Çalışma sonucunda, ABD'de her sene 23 000 kişinin diyet takviyeleri sebebiyle acil servise başvurduğu tahmin edilmektedir [9]. Bitkisel ürünler ile ilgili önemli bir risk ise reçeteli ilaçlar ile birlikte kullanılmasıdır. ABD'de hastaların yaklaşık olarak %20-30'unda bitkisel ürünler ile reçetelendirilmiş ilaçların eş zamanlı olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bitki veya bitkisel ürünlerin tamamının etki mekanizmasının henüz bilinmemesi ilaç ile etkileşimleri açısından oldukça riskli görülmektedir [7]. Bitki-ilaç etkileşimi açısından, kilo kaybı amacıyla kullanılan *Camellia sinensis* ve fazla kilo ve obezite tedavisinde kullanılan orlistat etkin maddesinin birlikte kullanımının etkilerinin araştırıldığı çalışma buna örnek gösterilebilir. Çalışmada ilaç ve yeşil çay içeriğinde bulunan EGCG ve ECG'nin kombinasyonunun sinerjik etkiye neden olduğu bulunmuştur. Bu nedenle orlistat kullanan bir hastada kateşinlerin kullanımı durumunda orlistat dozunun düşürülerek advers etkilerin azaltılabileceği ifade edilmektedir [229]. Bu klinikte orlistat kullanan hastaların yeşil çay tüketiminde dikkatli olmaları konusunda uyarılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde bitkisel zayıflama ürünlerinin kullanımına bağlı olarak hepatotoksik, nefrotoksik ve kardiyotoksik etkiler meydana geldiğine ilişkin çalışmalar mevcuttur [8, 72, 89, 97, 100]. Bitkisel gıda takviyeleri ile advers etkiler arasında nedensellik ilişkisi kurmak oldukça güçtür. Bu nedenle bitkisel ürünler ve sağlık sorunları üzerine toplam

advers etkisi kesin olarak bilinememektedir. Bitkisel gıda takviyelerinin birden fazla bitki içermesi, kontaminasyon riski ve tağşiş gibi nedenler nedensellik ilişkisini güçleştirmektedir [79]. Bu kapsamda bitkisel ürünler ile ilgili yapılan çalışmalar, veri toplama ve halkın kullandığı bitkisel kaynaklı ürünlerin güvenliği konusunda yol gösterici olabilmektedir.

Bu tez çalışmasında Türkiye piyasasında internet, market ve aktarlardan temin edilen, yaygın kullanımı bulunan, çeşitli formlarda, beş farklı bitkisel zayıflama ürününün sitotoksik ve genotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Huvec, HepG2 ve Vero hücre hatlarına FI, MS, HS, CLJ, TLS olarak kodlanan ürünler maruz bırakılarak MTT ve alkali comet analizi ile olası sitotoksisite ve genotoksisiteye neden olup olmadıkları incelenmiştir. Sitotoksisite sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde, beş bitkisel üründen ikisinde (HS ve CLJ) test edilen en yüksek konsantrasyonda hücre canlılığında belirgin düşüş gözlenmiştir. CLJ kodlu ürün ise endotel hücrelere sitotoksik etki göstermesinin yanı sıra böbrek hücrelerinde de test edilen en yüksek konsantrasyonda hücre ölümüne neden olmuştur. Genotoksisite değerlendirmesinde ise, test edilen beş bitkisel üründen ikisinde (MS ve HS) en yüksek konsantrasyonda DNA hasarında anlamlı artış bulunmuştur. MS kodlu ürün Huvec hücrelerinde, HS ise HepG2 hücrelerinde genotoksik etkiye neden olmuştur.

Sitotoksik etkili her iki üründe de bu toksisitenin Huvec hücre hattında meydana gelmesi bitkisel ürünlerin en sık gözlenen toksik etkisi olan kardiyovasküler sisteme yönelik literatürdeki bulgular ile paralellik göstermektedir [72, 97, 230]. 2002-2010 yılları arasında İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü'ne bildirilen bitkisel zayıflama ürünleri ile ilişkili şüpheli advers reaksiyonlar incelendiğinde, kardiyovasküler sisteme yönelik etkilerin en sık görüldüğü bulunmuş ve bu reaksiyonların büyük kısmının ciddi reaksiyonlar olduğu anlaşılmıştır [231]. Obezite için yaygın olarak kullanılan turunç (*Citrus auranticum*)'un majör advers etkisinin hipertansiyon, efedra (*Ephedra sinica)'*nın felç ve kalp krizi, mate (*Ilex paraguariensis*) ve yeşil çay (*Camelia sinensis*)'in aritmi ve takikardi olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde farklı amaçlar için kullanılan kafein, kola, khat, at kestanesi, sarımsak, *ginkgo biloba* gibi bazı bitkiler de kardiyovasküler advers etkilere neden olmaktadır [232]. Örneğin, antioksidan aktivitesi olduğu bilinen ve kilo kaybı amacıyla *Ephedra sinica* kullanımına bağlı olarak gelişen ve FDA'ya yapılmış 800'den fazla toksisite bildirimi bulunmaktadır. Bitkinin tüketimi sonrasında kalp atımında düzensizlik,

göğüs ağrısı, kan basıncında artış, kalp krizi, halüsinasyon gibi etkiler raporlanmıştır. Başka bir çalışmada *Ephedra sinica* bitkisinin sulu ekstresinin 100 µg/ml konsantrasyonda, Huvec hücrelerinin çoğalmasını yaklaşık %57 oranında inhibe ettiği raporlanmıştır [233].

Bitkisel zayıflama ürünlerinin içeriğinde yaygın olarak kullanılan bitkiler ile ilgili olarak literatürde birçok sitotoksisite ve genotoksisite çalışması mevcuttur. Ancak bu çalışmalar genellikle tek bitki türü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada değerlendirilen karışım halindeki bitkisel ürünler ile literatürde birebir aynı ürünlerin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Karışım halindeki bitkisel ürünler ile ilgili en büyük problemlerin başında standardizasyon ve içerik beyanlarına güvensizlik gelmektedir. Farklı kompozisyonlarda veya miktarlardaki bitki karışımlarının farklı toksisite potansiyeline sahip olabileceği ortadadır. Özellikle ekstre halindeki ürünlerde çözücü tipi, ekstraksiyon sıcaklığı, zaman, pH, ekstraksiyon yöntemleri veya çözücü konsantrasyonu gibi farklı faktörler, biyoaktif bileşik içeriğini, etkinliğini ve dolayısıyla toksisitesini de etkileyebilmektedir. Bitkinin hangi kısmının (kök, tohum, toprak üstü, yaprak, çiçek vb) karışımda kullanıldığının bilinmemesi de elde edilen sonuçları sistematik araştırma sonuçları ile karşılaştırmayı engellemektedir.

Yapılan değerlendirmeler FI kodlu bitkisel ürünün her üç hücre hattında da test edilen şartlar altında sitotoksik ve genotoksik aktivitesinin bulunmadığını göstermiştir. FI kodlu ürün 13 bitki karışımından oluşmakta olup üründe temel bileşen olarak beyan edilen bitki enginar yaprağıdır. Bununla birlikte *Cynara scolymus L* (enginar) yaprağının primer sıçan hepatositlerinde antioksidan etkisinin incelendiği çalışmada, 1 mg/ml konsantrasyon ve üzerinde sitotoksik aktivite saptanmıştır [234]. Genotoksisitenin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, HepG2 hücrelerinde 0,62 - 5 mg/ml konsantrasyon aralığında comet testinde 1,25 mg/ml ve üzerindeki dozlarda bitkinin DNA hasarına neden olduğu bulunmuştur [235]. Tek bir bitki özelinde gerçekleştirilen bu çalışmada, dozlar çalışmamızda test edilen doz aralığından daha yüksek olup bu şartlar altında genotoksik etkiden bahsedilmektedir. FI kodlu bitkisel zayıflama ürününde yer aldığı beyan edilen avokado yaprağının (Persea americana) mikroçekirdek yöntemi ile fare periferal kan örneklerinde genotoksik etkisinin değerlendirildiği çalışmada genotoksisiteye neden olmadığı gözlenmiştir [236]. Karışım halinde bulunan bitkilerin antagonist etkiler oluşturabileceği de göz önünde bulundurularak test edilen koşullarda FI ürününde sitotoksik ve genotoksik tehlikesinin bulunmadığı belirtilebilir.

Çalışmamızda, MS kodlu bitkisel zayıflama ürününün her ne kadar Huvec hücre hattında tüm test edilen konsantrasyonlarda, HepG2 ve Vero hücrelerinin bazı konsantrasyonlarında kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı hücre ölümüne neden olduğu tespit edilse de, biyolojik olarak anlamlı düzeyde bir sitotoksite bulgusu tespit edilmemiştir. Genotoksisite açısından ise, Huvec hücrelerinde 1000 µg/ml konsantrasyonda negatif kontrole (3,39 ± 1,47) göre istatistiksel olarak anlamlı % Kuyruk DNA (7,74 ± 0,94) artışı tespit edilmiştir ($p<0,05$). MS kodlu ürünün beyan edilen içeriği altı farklı bitki karışımından oluşmaktadır. Temel bileşen olarak da *Moringa* ekstresi belirtilmektedir. *Moringa oleifera* bitkisinin sitotoksik aktivitesini değerlendirmek amacı ile yapılan bir çalışmada, insan periferal kan mononükleer hücreleri üzerinde LDH testi ile 48 saatlik uygulama sonunda ≥20 mg/ml konsantrasyonda bitkinin sitotoksik aktiviteye neden olduğu bulunmuştur [237]. Bu sitotoksik aktivitenin görüldüğü konsantrasyon çalışmamızda test edilen karışımın en yüksek dozunun yirmi katı daha yüksektir. Tek bir bitki üzerinde yapılan ilgili çalışmada, test edilen konsantrasyon piyasadaki zayıflama çaylarının tüketim miktarı göz önünde bulundurulduğunda oldukça yüksek bir uygulamadır. *Moringa oleifera* tohumlarından elde edilen esansiyel yağların kanser hücreleri (HeLa, HepG2, MCF-7, Caco-2) üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek üzere yapılan başka bir çalışmada ise, MTT yöntemi ile 15-1000 µg/ml konsantrasyon aralığında 24 saat süre ile inkübe edilen MCF-7 hücreleri için $IC_{50}$ değeri 226,1 µg/ml, HeLa hücreleri için 422,8 µg/ml ve HepG2 hücreleri için 751,9 µg/ml olarak tespit edilmiştir [238]. Çalışmamızda benzer konsantrasyon aralığında değerlendirilen MS kodlu üründe, HepG2 hücreleri üzerinde $IC_{50}$ değerinin >1000 µg/ml bulunması zayıflama ürünün içeriğinde ne miktarda *M. oliefera* bulunduğunun bilinmemesi ve karışım halindeki ürünün diğer bileşenleri ile etkileşimi sonucu toksik etkinin azalmasına bağlı olabilir. Literatürde genel olarak moringa bitkisinden antikanser amaçlı yararlanıma yönelik çalışmalar yapılmakta, kanser hücrelerinde potansiyel sitotoksik aktivite ve antikanser mekanizmalar üzerinde durulmaktadır [239]. MS kodlu ürün içeriğinde bulunan yeşil çay yapraklarından elde edilen matcha ve yeşil çay ekstreleri ile ilgili çalışmalarda ise, aktif bileşen olan epigallokateşin gallat üzerinde sitotoksisite ve genotoksisite değerlendirmeleri yapılmış, bu maddenin sitotoksik ve mutajenik etkili olabileceği gözlenmiştir [240]. Bununla birlikte MS kodlu ürünün içeriğinde olduğu beyan edilen kırmızı çayın (rooibos çayı, *Aspalathus linearis)* içeriğindeki polifenoller kaynaklı antimutajenik etkiye neden olduğuna dair çalışma bulunmaktadır. [241].

HS kodlu bitkisel zayıflama ürününün Huvec hücreleri üzerinde uygulanan en yüksek konsantrasyonda (1000 µg/ml) negatif kontrole göre istatistiksel ve biyolojik olarak olarak anlamlı hücre canlılığında düşüş (%38,9) gözlenmiş, Huvec hücreleri için HS kodlu ürünün $IC_{50}$ değeri 889,0 ± 250,9 µg/ml olarak tespit edilmiştir. HS kodlu bitkisel zayıflama ürününün 1000 µg/ml konsantrasyonda HepG2 hücrelerinde negatif kontrole (4,96 ± 1,13) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde % Kuyruk DNA miktarında (9,11 ± 0,64) artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). HS kodlu ürünün etiket bilgisinde yedi çeşit bitki karışımı olduğu belirtilmiştir. Etiket sıralamasına göre temel bileşenin karahindiba (*Taraxacum officinale*) olduğu göz önünde bulundurulduğunda, literatürde Caco-2 hücre hattında *Taraxacum officinale* bitkisinin su ve etil asetat fraksiyonlarında, 48 saatlik uygulama sonucunda 0,1 mg/ml konsantrasyonda hücre ölümüne neden olduğu raporlanmıştır. Bu sitotoksik etkiye luteolin ve türevlerinin katkıda bulunulduğu düşünülmüştür [242]. Yine aynı bitkinin HepG2 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesi MTT yöntemi ile araştırıldığında, 24 saat ve 48 saat uygulamalarda 48 saat inkübasyon sonucunda 0,2 mg/ml konsantrasyonda hücre canlılığı negatif kontrole göre %74 olarak tespit edilmiştir [243]. Ürün içeriğinde bulunan yeşil çayın ise Meng ve ark. (2020) tarafından, MTS yöntemi ile Huvec hücreleri üzerinde EGCG sitotoksik aktivitesinin araştırıldığı başka bir çalışmada 0-40 µmol/L EGCG konsantrasyon aralığında hücre canlılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı görülen bir sonuca varılamamıştır [244]. Yeşil çayın MTT ve alkali comet yöntemi ile değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise, RAW 264.7 (makrofaj) ve HL60 (promiyeloblast) hücre hatları üzerinde yeşil çayın sitotoksik aktivite gösterdiği ve hücre büyümesini inhibe ettiği raporlanmıştır. Ayrıca HL60 hücrelerinde 4 µg/ml yeşil çay ve RAW 264.7 hücrelerinde 1 µg/ml yeşil çay konsantrasyonlarının, comet testinde kuyruk uzunluğunda önemli artışa neden olduğu ifade edilmiştir [245]. EGCG'nin düşük konsantrasyonda antioksidan fakat yüksek konsantrasyonda oksidan özelliği gösterdiği bilinmektedir [246]. Bu bilgilerin yanı sıra yeşil çay ve kateşinlerle ilgili olarak genetik materyal üzerine koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Fakat bu etkilerin yeşil çayın düşük konsantrasyonlarda koruyucu etki gösterirken yüksek konsantrasyonlarda nefrotoksik ve genotoksik aktivite gösterdiği ifade edilmektedir [247]. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında yeşil çayın sitotoksik ve genotoksik etkilerinin çelişkili sonuçlar verdiği çalışmalar görülmekle birlikte bitkilerde yapılan çalışmalarda bitkinin üretim koşulları, toplanma zamanı gibi bir çok faktörün de sonuçlarda rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır. HS kodlu üründe yer aldığı belirtilen mate çayının Ames testi ile yapılan mutajenite değerlendirmesinde, 20 - 50 mg/plak

konsantrasyonlarında mutajenik aktivite tespit edilmiştir[248]. HS içeriğinde yer alan atkuyruğu olarak bilinen *Equisetum arvense* bitkisinin ise insan lenfositleri ile 10, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonda muamelesi sonucu mikroçekirdek oluşumu gözlenmediği ve genotoksik bir etkiye neden olmadığı bulunmuştur [249].

Test edilen TLS kodlu bitkisel ürününün Huvec, HepG2 ve Vero hücrelerine bazı konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı hücre ölümü gözlense de doza bağlı ve biyolojik olarak önemli düzeyde bir düşüş söz konusu olmamıştır. Genotoksisite değerlendirmesinde de her üç hücre tipi için de DNA hasarına neden olmadığı gözlenmiştir. TLS kodlu zayıflama çayı 20 çeşit bitki karışımından oluşan ve temel bileşeni teff tohumu olan ve piyasada "teff tohumu çayı" olarak satışa sunulan bir üründür. Tef ile ilgili literatür taramasında sitotoksik aktivitesinin değerlendirildiği tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmamızda test edilen karışım ürünün sonucunu destekler şekilde, 2020 yılında yapılan tez çalışmasında *Eragrostis tef*'in ekstresinin 1000 µg/ml konsantrasyona kadar MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatlarında sitotoksik etkisinin olmadığı gözlenmiştir [250]. Mutajenik/antimutajenik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, *E. tef* tohumunun hidroalkolik ekstresinin S9 karışımının varlığında veya yokluğunda *S. typhimurium* TA98, TA97a, TA100, TA1535 ve TA102 suşlarında mutasyonları indüklemediği gözlenmiştir. Dahası TA98 ve TA100 suşlarında çerçeve kayması ve baz çifti mutasyonlarına karşı koruma sağlayan antimutajenik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [251]. TLS ürünün içeriğinde bulunan kiraz sapı (*Prunus avium L.)*'nın da RAW 264.7 ve NHDF (normal insan deri fibroblastı) hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir [252]. *P. avium* bitkisinin comet testi ile değerlendirilmesi sonucunda insan lenfositleri üzerinde 50, 100, 200 ve 400 µg/mL'lik konsantrasyonlarda, indüklenmiş DNA hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur [253]. Mate yaprağının güvenlik değerlendirmesinde ise, *Ilex paraguariensis* bitki ekstresinin akut ve subkronik sıçan ve tavşanlarda yapılmış incelemelerde 2 g/kg vücut ağırlığı konsantrasyonunda uygulanan ekstrenin mide, böbrek, karaciğer biyobelirteçleri üzerinde önemli ölçüde değişiklik göstermediği belirtilmiştir [254]. TLS kodlu bitkisel zayıflama ürün içeriklerine ait çalışmalar değerlendirildiğinde çalışma sonuçlarımızı destekler şekilde toksik etkiye yönelik bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte ülkemizde 2019 yılı Ekim ayında Tarım ve Orman Bakanlığı'nın tağşiş raporu, "*17 Aralık 2011 tarihli Gıda ve Yemin Resmi Kontrolüne Dair Yönetmeliğin 8 inci maddesi gereğince kişilerin hayatını ve sağlığını tehlikeye düşürecek şekilde bozulmuş, değiştirilmiş*

*gıdaları üreten ve/veya satan firmanın adı, ürün adı, markası, parti ve/veya seri numarasının Bakanlık resmi internet sitesinde Bakanlıkça kamuoyunun bilgisine sunabileceği*" hükmü uyarınca ilan edilmiş, 7 farklı zayıflama amaçlı bitki çayı markasında ve dört takviye edici gıda ürününde sibutramin etkin maddesinin olduğu belirlenmiştir. Bu listenin içinde teff tohumlu karışım bitki çayları yasaklanan ürünler arasında yer almıştır [255].

Tez kapsamında değerlendirilen CLJ kodlu bitkisel zayıflama ürününün Huvec hücreleri üzerinde $IC_{50}$ değeri 669 ± 149,7 μg/ml olarak belirlenmiştir. En yüksek konsantrasyonda hücre canlılığını yaklaşık %40 seviyelerine düşüren ürün, Vero hücreleri üzerinde de aynı konsantrasyonda yaklaşık %65 hücre canlılığı ile sonuçlanmıştır. Sitotoksik olmasına rağmen test edilen koşullarda ürünün genotoksik olmadığı belirlenmiştir. İncelenen ürünler arasında tek kapsül formunda olan ve en az bitki karışımı içeren CLJ kodlu ürün, dört bitkiden oluşmakta temel bileşen olarak ise Meksika biberi içermektedir. Kapsaisin ve *Capsicum spp*. ekstrelerinin Huvec hücreleri üzerinde, MTT yöntemi ile sitotoksik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, 48 saat inkübasyon sonucunda test edilen en yüksek konsantrasyonlarda dahi (*Capsicum* ektresi için 1000 μg/ml) sitotoksik aktiviteye neden olmadığı bulunmuştur [230]. Bizim çalışmamızda Huvec hücrelerinde görülen sitotoksik etkinin nedeni, karışım halinde bulunan kapsül içeriğindeki diğer bitkiler veya additif/sinerjik etki kaynaklı olabilir. Örneğin kilo kaybı amacıyla kullanılan ve CLJ kodlu ürün içeriğinde de yer alan bir diğer bitki turunç (*Citrus aurantium)*'un literatürde taşikardi, göğüs ağrısı ve ventriküler fibrilasyon gibi etkilerinin görüldüğü raporlanmıştır [72]. Ayrıca kapsül içeriğinin beyana dayalı olması nedeni ile ürünün farklı bir madde içermesi veya kontaminasyon kaynaklı bir etkinin olması da ihtimaller dahilindedir. Meksika biberinin antioksidan ve antimutajenik etkilerinin gösterildiği çalışma ise çalışmamızda varılan CLJ kodlu ürünün genotoksik olmadığı sonucu ile uyumludur [256]. Meksika biberi içeren ve zayıflama ürünü olarak 'biber hapı' ismiyle satışa sunulan bir ürünün 2010 yılında Sağlık Bakanlığı'na yapılan şikayetler üzerine incelendiği ve içeriğinde sibutramin tespit edildiği bulunmuştur. İncelediğimiz CLJ kodlu ürünle benzer içerikteki fakat farklı marka olan ürünün, Sağlık Bakanlığı tarafından Tarım İl Müdürlüklerine bildirilerek satışının durdurulması kararı alınmıştır [257]. Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri de değerlendirdiğimiz bitkisel ürünlerde kalitatif analizlerin gerçekleştirilmemiş içerisinde yukarıdaki örnekte olduğu gibi etkin madde olup olmadığının kontrolü veya farklı kontaminasyon kaynaklarının varlığının bilinmemesidir.

Literatür araştırmasında bitkisel zayıflama ürünlerinin yaygın olarak aktar, market ve internet üzerinden temin edildiği görülmüştür. Tez çalışmamızda kapsayıcı olmak hedeflenerek 5 farklı bitkisel zayıflama ürünün internet, market ve aktar üzerinden sosyoekonomik farklılıkları göz önünde tutarak temin edilmiştir. Kullanıcıların günlük tüketimlerini simüle etmek amacıyla ürünlerin kullanım talimatına uygun miktar ve sulu çözeltileri kullanılmıştır. Ülkemizde kullanılan altı farklı bitkisel ürünün sitotoksik ve genotoksik potansiyellerini değerlendiren bir çalışmada, bu altı ürün arasından biri de zayıflama ürünü olarak seçilmiştir. Bu ürünün içeriği göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamızda incelenen bitkisel ürünlerden oldukça farklı olduğu görülmüştür. İlgili çalışmada bitkisel ürünler metanol, kloroform ve sulu ekstreleri şeklinde hazırlanarak değerlendirmeler yapılmış, farklı ekstraksiyon çözücülerine geçen bileşiklerin toksisitesi yorumlanmıştır. Zayıflama çayının Ames testinde kloroform ve metanol ekstrelerinde S9 varlığında mutajenik etki oluştururken, umu testinde sulu ekstrenin hem S9 varlığı hem de yokluğunda mutajeniteye neden olduğu belirtilmiştir [258]. Çalışmamızda zayıflama ürünlerini kullanan tüketicilerin kullanım şekli ile aynı hazırlık aşamaları seçilmiş ve hücrelere uygulama da bu yolla sağlanmıştır. Bununla birlikte bireylerin, ürünleri suda uzun süre tutma ve bu nedenle toksisite oluşturabilecek bileşiklere yüksek konsantrasyonlarda maruz kalma veya günlük kullanım miktarını talimatından daha fazla sayıda tüketme ihtimalleri mevcuttur [83]. Bir diğer kısıtlılık da comet analizinde bitkisel ürünler hücrelerle muamele edilmiş ancak ilaveten S9 varlığı ile metabolik aktivasyonun sağlandığı bir test sistemi uygulanmadığından, oluşabilecek metabolitler kaynaklı DNA hasarının belirlenememesi durumu söz konusu olabilir.

İnsan hepatositleri, ilaç metabolizması ve hepatotoksisite çalışmaları için tercih edilen hücreler olmasına rağmen, sınırlı bulunmaları, donörler arası değişkenlikleri, kısa ömürleri ve kültür süresi boyunca azalan metabolik kapasiteleri nedeniyle toksik etkinin taranması amaçlı rutin kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle hepatositlere alternatif hücre modelleri olarak bazı insan hepatom hücre dizileri önerilmektedir. Bu hücreler hepatositlere göre kolay bulunabilirlikleri, sınırsız ömürleri, kararlı fenotipleri, tekrar üretilebilirlikleri ve kolay kullanımları gibi önemli avantajlar sunmakta dolayısıyla güvenlik değerlendirmesi için *in vitro* sistemlerde tercih edilmektedirler. Bu hücreler arasında bizim çalışmamızda kullandığımız HepG2 hücre hattı da yer almaktadır [259]. Her ne kadar kanser hücre hattı olsa da sadece antikanser çalışmalarında kullanılmayan HepG2, literatürde hepatotoksisitenin değerlendirilmesinde yaygın ve geçerli bir hücre modeli olarak ağır

metal, nanopartikül, ilaçlar, bitki ekstreleri ve bitkilerden izole edilen bileşiklerin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da kullanılmaktadır [238]. MTT yöntemi, bitki/bitkisel ürünlerin sitotoksik aktivitelerini belirlemek için en yaygın tercih edilen yöntemlerden biridir. Bununla birlikte çeşitli kolorimetrik sitotoksisite yöntemlerinden sülforodamin B (SRB) yöntemi ile aynı bitki üzerinde yapılan çalışmada, bu iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde, MTT ve nötral kırmızısı alımı (NRU) yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada da iki yöntem arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve sitotoksik taramalarda her iki yöntemin de birbirinin yerine kullanılabileceği belirtilmiştir [260]. Çalışmamız kapsamında olası DNA hasarının belirlenmesi için, hızlı ve güvenilir bir yöntem olan comet yöntemi, birçok antioksidan bileşiğin, diyet takviyelerinin DNA hasarı üzerine etkilerini araştırmak için *in vitro* ve epidemiyolojik çalışma tasarımlarında güvenilir bir yöntem olarak tercih edilmektedir [261]. Yöntemde DNA hasarının değerlendirilmesinde yazılım aracığı ile nitel analiz yaparken, % Kuyruk DNA, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti gibi parametreler bulunmaktadır. OECD Kimyasalların Test Edilmesine İlişkin Rehber, No: 489'a göre, sonuçların değerlendirilmesinde % Kuyruk DNA sonuçlarının kullanılması önerilmekte olduğundan, çalışmamızda istatistiksel analizler bu parametre üzerinden gerçekleştirilmiştir [227]. Çalışmada kullanılan konsantrasyonlar için, literatürdeki *in vitro* çalışmalarda kullanılabilecek en yüksek konsantrasyonlar hakkında ele alınan yaklaşımlar göz önünde bulundurulmuştur. OECD Genetik Toksikoloji Test Rehberinde son revizyona kadar, çözünürlük sorunu olmadığı durumlarda en yüksek konsantrasyonun 10mM veya 5000 µg/ml olması önerilirken, bilim dünyasındaki gelişme ve tartışmalardan sonra 2015 revizyonunda çözünürlük sorunu olmadığı durumlarda en yüksek konsantrasyonun 10mM veya 2000 µg/ml olması önerilmektedir [262]. Galloway ve ark. tarafından yayımlanan bir çalıştay raporunda ise, *in vitro* memeli hücresinde gerçekleştirilen genotoksisite testlerinde doğruluğu artırmak için 10 mM'ın altındaki dozlarda yöntemlerin hassaslılığında anlamlı bir kaybın olmadığına yönelik destekleyici kanıtlar sunulmuştur. Bu kapsamda araştırılacak en yüksek dozun azaltılması ve en yüksek doz olarak 1 mM veya 500 µg/ml kullanılması tavsiye edilmektedir [263]. Bu nedenle çalışmamızda bitkisel ürünlerin değerlendirilmesi için doz seçiminde, kullanılan ürünlerin çözünürlükleri, kullanım talimatında yer alan günlük tüketim miktarları ve literatürdeki en yüksek doz sınır değerleri dikkate alınarak en yüksek konsantrasyon 1000 µg/ml olarak uygulanmıştır. Hücrelere bitkisel ürünlerin uygulama süresi olarak da 48 saat kullanılması, hücre hatlarının normal

hücre döngüsü süreleri göz önünde bulundurularak yaklaşık 2 hücre döngüsü olarak seçilmiştir [262].

Çalışmada bitkisel ürünler sadece sitotoksisite ve genotoksisite açısından değerlendirilmiştir. Bununla birlikte farklı şiddetlerde görülebilecek çok sayıda hedef organ toksisitesi ve oluşabilecek toksisite mekanizması mevcuttur. Örneğin *Eragrostis tef*'in nadiren de olsa alerjik reaksiyona neden olduğunu gösteren vaka raporuna istinaden sitotoksik ve genotoksik etkileri olmasa da bu örnekte olduğu gibi farklı toksik etkiler açısından bu karışımlarda bulunan her bir bitkinin oluşturabileceği riskler göz önünde bulundurulmalıdır [264].

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artan obezite, bitkisel ürün kullanımı ve kanser insidansı değerlendirildiğinde bitkisel ürünlerin potansiyel sitotoksik ve genotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi oldukça önemli bir konu haline gelmiştir. Halk sağlığını koruma ve toksikoloji alanında yapılan çalışmalara katkı sağlaması hedeflenen çalışmamız kapsamında, beş farklı bitkisel ürünün (FI, HS, MS, TLS, CLJ) üç farklı hücre hattı (Huvec, HepG2, Vero) üzerindeki sitotoksik ve genotoksik aktivitesi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda incelenen beş bitkisel üründen ikisinde sitotoksik aktivite saptanmıştır. HS kodlu ürün endotel hücresinde, CLJ kodlu ürün ise endotel ve böbrek hücrelerinde hücre ölümüne yol açmıştır. HS kodlu ürünün aynı zamanda karaciğer hücrelerinde DNA hasarını artırdığı ve MS kodlu ürünün de Huvec hücrelerinde genotoksik etkisinin bulunduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, bitkisel zayıflama ürünlerine maruz kalım sonucu oluşabilecek sitotoksik ve genotoksik aktivitenin nedenlerinin tespiti amacıyla ileri kalitatif ve kantitatif analizlerin devamı yararlı olabilir.

Toplumun doğal bileşiklerin zararsız olduğu inancı halen oldukça popülerdir. Özellikle bitkisel ürünlerin zararsız olduğunun düşünülmesi nedeniyle bir çok hastalıkta kullanımları yaygın ve tüketim miktarları da çoğu zaman yüksektir. Bununla birlikte bilimsel açıdan hem etkinliklerinin hem de toksikolojik verilerinin olmadığı, kanıtlanmamış bir alternatif tedavi yöntemi olarak, standardizasyondan uzak üretim, depolama ve satış süreçleri gibi faktörler nedeniyle halk sağlığı açısından olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bitkisel ürünler ile ilgili olarak edinilen bilgi kaynaklarının genellikle internet ve yakın çevre olduğu, üstelik mevcut tedavilerinin olması durumunda eczacı ve hekimlere bu bitkisel ürünleri kullandıklarını söylemedikleri de bilinmektedir. Bu bağlamda toplumun sağlık alanında doğru bilgiye erişiminin oldukça önemli olduğu, bitkisel ürünlerin potansiyel advers etkileri ve bu ürünlerin doğru kullanımı ile ilgili olarak yapılacak bilgilendirme ve bilinçlendirme çalışmalarının önemi ortadadır. Bitki/bitkisel ürünlerin toksisitesi ve kullanımına bağlı advers etkiler ile ilgili olarak küresel ve ulusal düzeyde fitovijilans sistemlerinin geliştirilmesi ve etkin kullanılması oldukça önemlidir. Bu kapsamda sağlık çalışanlarının da bitkisel ürünlere yönelik meslek içi eğitimler ile bilgilerinin tazelenmesi ve artırılması, fitovijilans sistemlerine spontan bildirim sıklığını artırması ve oluşabilecek etkileşimlerle ilgili rehberlik sağlanmasına katkıda sağlayacaktır. Konu üzerindeki en önemli noktanın ise, bu ürünlerin ruhsat ve denetimlerinin yetkilendirildiği T.C. Tarım ve

Orman Bakanlığı'nın yerine, bitkisel ürünlerle ilgili olarak güvenlik değerlendirmeleri konularında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yetkilendirilmesinin uygun olacağı görüşüdür. Bitkilerin karmaşık yapıları nedeniyle, özellikle karışım halinde bulunan bitkisel ürünlerin toksisite çalışmalarının piyasaya çıkarken temel toksisite testlerinin istenmesi, halk sağlığını korumak açısından değerli olacaktır. Konu üzerine yapılacak çalışmalar, bitkisel ürünlerin sağlık üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasını ve toplumun akılcı bitkisel ürün kullanımına yönelmesi için önemli veriler sunacaktır.

# KAYNAKLAR


1. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. (2019). *Obezite tanı ve tedavi kılavuzu 2019* (8. Baskı). Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 11-104.

2. Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., and He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*, *32*(9), 1431-1437.

3. Jatau, A. I., Aung, M. M. T., Kamauzaman, T. H. T., Chedi, B. A., and Sha'aban, A. (2016). Use and toxicity of complementary and alternative medicines among patients visiting emergency department: systematic review. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, *5*(2), 191-197.

4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2017). *Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi.* Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1070.

5. Akca, E., Karaalp, C., ve Kaner, G. (2019). Kadınlarda zayıflama amacıyla bitkisel ürün kullanım sıklığının ve bitkisel ürün kullanımını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, *77*(2), 167-178.

6. Biçen, C., Elver, Ö., Erdem, E., Coşkun, K., Karataş, A., Dilek, M., ve Akpolat, T. (2012). Hipertansiyon hastalarında bitkisel ürün kullanımı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, *29*(2), 109-112.

7. Farrington, R., Musgrave, I. F., and Byard, R. W. (2019). Evidence for the efficacy and safety of herbal weight loss preparations. *Journal of Integrative Medicine*, *17*(2), 87-92.

8. Ballotin, V. R., Bigarella, L. G., de Mello Brandão, A. B., Balbinot, R. A., Balbinot, S. S., and Soldera, J. (2021). Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, *9*(20), 5490-5513.

9. Geller, A. I., Shehab, N., Weidle, N. J., Lovegrove, M. C., Wolpert, B. J., Timbo, B. B., and Budnitz, D. S. (2015). Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *New England Journal of Medicine*, *373*(16), 1531-1540.

10. Luyckx, V. A. (2012). Nephrotoxicity of alternative medicine practice. *Advances in chronic kidney disease*, *19*(3), 129-141.

11. Shaw, D., Graeme, L., Pierre, D., Elizabeth, W., and Kelvin, C. (2012). Pharmacovigilance of herbal medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, *140*(3), 513-518.

12. Galluzzi, L., Aaronson, S. A., Abrams, J., Alnemri, E. S., Andrews, D. W., Baehrecke, E. H., and Kroemer, G. (2009). Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death & Differentiation*, *16*(8), 1093-1107.

13. Zhang, L., Mu, X., Fu, J., and Zhou, Z. (2007). In vitro cytotoxicity assay with selected chemicals using human cells to predict target-organ toxicity of liver and kidney. *Toxicology in Vitro*, *21*(4), 734-740.

14. İnternet: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Cancer. Web: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer adresinden 28 Mart 2023'te alınmıştır.

15. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209-249.

16. Gottlieb, S. (2000). Chinese herb may cause cancer. *British Medical Journal*, *320*(7250), 1623.

17. İnternet: World Health Organization. (2021). Obesity and overweight. Web: https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

18. Arnold, C., Linden, M., and Warnke, M. H. (2022). Obesity Classification of the Body Mass Index Does Not Predict Participation Restrictions at Work. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *64*(12), e833-e838.

19. İnternet: World Health Organization. (2007c), Weight-for-age (5-10 years). Web: https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/weight-for-age-5to10-years adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

20. İnternet: World Health Organization. (2007a). BMI-for-age (5-19 years). Web: https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

21. İnternet: World Health Organization. (2007b). Body mass inder-for-age (BMI-for-age). Web: https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

22. Dalton, M., Cameron, A. J., Zimmet, P. Z., Shaw, J. E., Jolley, D., Dunstan, D. W., and AusDiab Steering Committee. (2003). Waist circumference, waist–hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine*, *254*(6), 555-563.

23. Bigaard, J., Tjønneland, A., Thomsen, B. L., Overvad, K., Heitmann, B. L., and Sørensen, T. I. (2003). Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obesity Research*, *11*(7), 895-903.

24. Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., and Després, J. P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(3), 177-189.

25. World Health Organization. (2008). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. *World Heal Organ*, *64*, 8-11.

26. Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., and Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: pathophysiology and management. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(1), 69-84.

27. İnternet: World Health Organization. *Controlling the global obesity epidemic*. Web: https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

28. Update, O. O. (2017). Organization for Economic Co-operation and Development 2017. *Links*.

29. World Health Organization. (2022b). *World Health Organization European regional obesity report 2022.* WHO Regional Office for Europe.

30. İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı. Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html adresinden 18 Aralık 2022'de alınmıştır.

31. Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews. Endocrinology*, *15*(5), 288-298.

32. Di Gregorio, I., Busiello, R. A., Burgos Aceves, M. A., Lepretti, M., Paolella, G., and Lionetti, L. (2019). Environmental pollutants effect on brown adipose tissue. *Frontiers in Physiology*, *9*, 1891.

33. Wright, S. M., and Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Radiology*, *37*(5), 730-732.

34. Luig, T., Anderson, R., Sharma, A. M., and Campbell-Scherer, D. L. (2018). Personalizing obesity assessment and care planning in primary care: patient experience and outcomes in everyday life and health. *Clinical obesity*, *8*(6), 411-423.

35. Zhang, G., Sun, Q., and Liu, C. (2016). Influencing factors of thermogenic adipose tissue activity. *Frontiers in physiology*, *7*, 29.

36. Feige, J. N., Gerber, A., Casals-Casas, C., Yang, Q., Winkler, C., Bedu, E., and Desvergne, B. (2010). The pollutant diethylhexyl phthalate regulates hepatic energy metabolism via species-specific PPARα-dependent mechanisms. *Environmental Health Perspectives*, *118*(2), 234-241.

37. Heindel, J. J., Newbold, R., and Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, *11*(11), 653-661.

38. Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooiman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., and Serlie, M. J. (2019). The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, *92*, 26-36.

39. Blum, K., Thanos, P. K., and Gold, M. S. (2014). Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome. *Frontiers in psychology*, *5*, 919.

40. Semerci, C. N. (2004). Obesity and genetics. *Gülhane Tip Dergisi*, *49*(4), 353-359.

41. Chooi, Y. C., Ding, C., and Magkos, F. (2019).The epidemiology of obesity. *Metabolism*,92, 6-10.

42. Redinger, R. N. (2007). The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterology and Hepatology*, *3*(11), 856-863.

43. Bondareva, O., Rodríguez-Aguilera, J. R., Oliveira, F., Liao, L., Rose, A., Gupta, A., and Sheikh, B. N. (2022). Single-cell profiling of vascular endothelial cells reveals progressive organ-specific vulnerabilities during obesity. *Nature Metabolism*, *4*, 1591-1610.

44. Acevedo, F., Walbaum, B., Muñiz, S., Petric, M., Martínez, R., Guerra, C., and Sánchez, C. (2022). Obesity is associated with early recurrence on breast cancer patients that achieved pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Scientific Reports*, *12*(1), 21145-21153.

45. Cooper, A. J., Gupta, S. R., Moustafa, A. F., and Chao, A. M. (2021). Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Current Obesity Reports*, 1-9.

46. Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., and Shekar, M. (2020). Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*, *21*(11), e13128.

47. OECD. (2019). *The Heavy Burden of Obesity*. The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, Paris: OECD Publishing.

48. Okunogbe, A., Nugent, R., Spencer, G., Powis, J., Ralston, J., and Wilding, J. (2022). Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Global Health*, *7*(9), e9773.

49. World Health Organization. (2022). *WHO discussion paper (version dated 19 August 2021): draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including potential targets.* WHO. Geneva, Switzerland.

50. Yıımaz, M. (2018). Süper obez olgularda cerrahi tedavi tek seçenek değildir. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, *2*(2), 85-92.

51. Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., and Toplak, H. (2015). European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402-424.

52. Nuffer, W. A., and Trujillo, J. M. (2015). Liraglutide: a new option for the treatment of obesity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *35*(10), 926-934.

53. Steyer, T. E., and Ables, A. (2009). Complementary and alternative therapies for weight loss. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *36*(2), 395-406.

54. World Health Organization. (2019). *WHO global report on traditional and complementary medicine 2019*. WHO. Geneva, Switzerland.

55. İnternet: National Center for Complementary and Integrative Health, *Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?*. Web: https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name. adresinden 18 Mart 2023'te alınmıştır.

56. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2012). *Sağlık Bakanlığı stratejik plan 2013-2017.* Ankara: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 19-160.

57. İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. *Tamamlayıcı veya Alternatif Tıp*. 2017. Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tedavisi/kanser-tedavisi-nelerdir/tamamlay%C4%B1c%C4%B1-veya-alternatif-t%C4%B1p.html adresinden 7 Mart 2023'te alınmıştır.

58. Resmi Gazete. (2014). *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği,* 27.10.2014 tarih ve 29158 sayılı.

59. Barnes, P. M., Powell-Griner, E., McFann, K., and Nahin, R. L. (2004). Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Advance Data, (343), 1–19.*

60. Mainardi, T., Kapoor, S., and Bielory, L. (2009). Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *123*(2), 283-294.

61. Oral, B., Öztürk, A., Balcı, E., and Sevinç, N. (2016). State of opinions and use about traditional/alternative medicine who applied to family health center. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(2), 75-82.

62. Çetin, O. (2007). Eskişehir'de tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. *Sosyoekonomi*, *6*(6).

63. Rishton, G. M. (2008). Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. *The American Journal of Cardiology*, *101*(10), 43-49.

64. Hedner, T., and Everts, B. (1998). The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clinical Rheumatology*, *17*(1), 17.

65. Brower, V. (2008). Back to nature: extinction of medicinal plants threatens drug discovery. *Journal of the National Cancer Institute, 100*(12), 838–839.

66. Zishan, M., Saidurrahman, S., Anayatullah, A., Azeemuddin, A., Ahmad, Z., and Hussain, M. W. (2017). Natural products used as anti-cancer agents. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *7*(3), 11-18.

67. Sahoo, N., Manchikanti, P., and Dey, S. (2010). Herbal drugs: Standards and regulation. *Fitoterapia*, *81*(6), 462-471.

68. Resmi Gazete. (2023). *Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği*. 03.02.2023 tarih ve 32093 sayılı.

69. Resmi Gazete. (2013). *Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik*. 02.05.2013 tarih ve 28635 sayılı.

70. Resmi Gazete. (2015). *Türk Gıda Kodeksi Çay Tebliği*. 17.06.2015 tarih ve 29389 sayılı.

71. Wachtel-Galor, S., Yuen, J., Buswell, J. A., and Benzie, I. F. (2011). Ganoderma lucidum (Lingzhi or Reishi). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition*. 1-36.

72. Brown, A. C. (2018). Heart toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 4 of 5. *Journal of Dietary Supplements*, *15*(4), 516-555.

73. Deng, H., and Xu, J. (2017). Wendan decoction (Traditional Chinese medicine) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

74. Kumar, S., Mittal, A., Babu, D., and Mittal, A. (2021). Herbal medicines for diabetes management and its secondary complications. *Current Diabetes Reviews*, *17*(4), 437-456.

75. Du, Y., Wolf, I. K., Zhuang, W., Bodemann, S., Knöss, W., and Knopf, H. (2014). Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *14*(1), 1-13.

76. de Souza Silva, J. E., Souza, C. A. S., da Silva, T. B., Gomes, I. A., de Carvalho Brito, G., de Souza Araújo, A. A., and da Silva, F. A. (2014). Use of herbal medicines by elderly patients: a systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *59*(2), 227-233.

77. Cuzzolin, L., Francini-Pesenti, F., Verlato, G., Joppi, M., Baldelli, P., and Benoni, G. (2010). Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: Focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *19*(11), 1151-1158.

78. Sekhri, K., Bhanwra, S., and Nandha, R. (2013). Herbal products: a survey of students' perception and knowledge about their medicinal use. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, *2*(1), 71-76.

79. Zheng, E. X., and Navarro, V. J. (2015). Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: A review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, *3*(2), 93.

80. Yang, B., Xie, Y., Guo, M., Rosner, M. H., Yang, H., and Ronco, C. (2018). Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(10), 1605-1611.

81. İnternet: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, U.K. (2014). *Banned and restricted herbal ingredients*. Web: https://www.gov.uk/government/publications/list-of-banned-or-restricted-herbal-ingredients-for-medicinal-use/banned-and-restricted-herbal-ingredients adresinden 22 Kasım 2022'de alınmıştır.

82. Colalto, C. (2020). Safety assessment of homeopathic medicines: The Adonis vernalis paradox and the ‘analysis trap’of using different pharmacopeias. *Journal of Applied Toxicology*, *40*(11), 1454-1466.

83. Acito, M., Russo, C., Fatigoni, C., Mercanti, F., Moretti, M., and Villarini, M. (2022). Cytotoxicity and genotoxicity of senecio vulgaris L. Extracts: An in vitro assessment in HepG2 liver cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(22), 14824.

84. Taylor, D. M., Walsham, N., Taylor, S. E., and Wong, L. (2004). Use and toxicity of complementary and alternative medicines among emergency department patients. *Emergency Medicine*, *16*(5-6), 400-406.

85. Mooiman, K. D., Goey, A. K., Huijbregts, T. J., Maas-Bakker, R. F., Beijnen, J. H., Schellens, J. H., and Meijerman, I. (2014). The in-vitro effect of complementary and alternative medicines on cytochrome P450 2C9 activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *66*(9), 1339-1346.

86. Tachjian, A., Maria, V., and Jahangir, A. (2010). Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(6), 515-525.

87. Asher, G. N., Corbett, A. H., and Hawke, R. L. (2017). Common herbal dietary supplement—drug interactions. *American Family Physician*, *96*(2), 101-107.

88. Roby, C. A., Anderson, G. D., Kantor, E., Dryer, D. A., and Burstein, A. H. (2000). St John's Wort: effect on CYP3A4 activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *67*(5), 451-457.

89. Jha, V. (2010). Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrology*, *15(2)*, 10-17.

90. Reeuwijk, N. M., Venhuis, B. J., de Kaste, D., Hoogenboom, R. L., Rietjens, I. M., and Martena, M. J. (2014). Active pharmaceutical ingredients detected in herbal food supplements for weight loss sampled on the Dutch market. *Food Additives and Contaminants: Part A*, *31*(11), 1783-1793.

91. Esteghamati, A., Mazaheri, T., Rad, M. V., and Noshad, S. (2015). Complementary and alternative medicine for the treatment of obesity: A critical review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *13*(2), 19678.

92. Özçelik, G., ve Toprak, D. (2015). Bitkisel tedavi neden tercih ediliyor?. *Ankara Medical Journal*, *15*(2).

93. Alonso-Castro, A. J., Ruiz-Padilla, A. J., Ramírez-Morales, M. A., Alcocer-García, S. G., Ruiz-Noa, Y., Ibarra-Reynoso, L. D. R., and Alba-Betancourt, C. (2019). Self-treatment with herbal products for weight-loss among overweight and obese subjects from central Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*, *234*, 21-26.

94. Tucker, J., Fischer, T., Upjohn, L., Mazzera, D., and Kumar, M. (2018). Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US Food and Drug Administration warnings. *JAMA Network Open*, *1*(6), 183337-183337.

95. Ozdemir, B., Sahin, I., Kapucu, H., Celbis, O., Karakoc, Y., Erdogan, S., and Onal, Y. (2013). How safe is the use of herbal weight-loss products sold over the Internet?. *Human and Experimental Toxicology*, *32*(1), 101-106.

96. Crighton, E., Coghlan, M. L., Farrington, R., Hoban, C. L., Power, M. W., Nash, C., and Maker, G. (2019). Toxicological screening and DNA sequencing detects contamination and adulteration in regulated herbal medicines and supplements for diet, weight loss and cardiovascular health. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *176*, 112834.

97. Cohen, P. A., and Ernst, E. (2010). Safety of herbal supplements: A guide for cardiologists. *Cardiovascular Therapeutics*, *28*(4), 246-253.

98. Gerdan, V. (2021). Akılcı ilaç kullanımı: Varfarin. *Ege Tıp Dergisi*, 19-31.

100. Dara, L., Hewett, J., and Lim, J. K. (2008). Hydroxycut hepatotoxicity: A case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World Journal of Gastroenterology*, *14*(45), 6999.

101. Jurčić, D., Gabrić, M., Troskot Perić, R., Liberati Pršo, A. M., Mirat, J., Včev, A., and Ebling, B. (2019). Herbalife® associated severe hepatotoxicity in a previously healthy woman. *Acta Clinica Croatica*, *58*(4.), 771-776.

102. Corns, C., and Metcalfe, K. (2002). Risks associated with herbal slimming remedies. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, *122*(4), 213-219.

103. Galati, G., Lin, A., Sultan, A. M., and O'Brien, P. J. (2006). Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radical Biology and Medicine*, *40*(4), 570-580.

104. Lambert, J. D., Kennett, M. J., Sang, S., Reuhl, K. R., Ju, J., and Yang, C. S. (2010). Hepatotoxicity of high oral dose epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food and Chemical Toxicology*, *48*(1), 409-416.

105. Han, D., Matsumaru, K., Rettori, D., and Kaplowitz, N. (2004). Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes: Inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochemical Pharmacology*, *67*(3), 439-451.

106. İnternet: IARC. List of Classifications Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–132. Web: https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications adresinden 16 Kasım 2022'de alınmıştır.

107. Gold, L. S., and Slone, T. H. (2003). Aristolochic acid, an herbal carcinogen, sold on the Web after FDA alert. *New England Journal of Medicine*, *349*(16), 1576-1577.

108. Vaclavik, L., Krynitsky, A. J., and Rader, J. I. (2014). Quantification of aristolochic acids I and II in herbal dietary supplements by ultra-high-performance liquid chromatography–multistage fragmentation mass spectrometry. *Food Additives and Contaminants: Part A*, *31*(5), 784-791.

109. Kiliś-Pstrusińska, K., and Wiela-Hojeńska, A. (2021). Nephrotoxicity of herbal products in Europe-A review of an underestimated problem. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), 4132.

110. Zhu, S., Wang, Y., Jin, J., Guan, C., Li, M., Xi, C., and Huang, Z. (2012). Endoplasmic reticulum stress mediates aristolochic acid I-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells. *Toxicology in Vitro*, *26*(5), 663-671.

111. Indicators, W. W. P. (2015). *A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems.* World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1-10.

112. İnternet: Uppsala Monitoring Center, *The WHO Programme for International Drug Monitoring*. Web: https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/#) adresinden 25 ŞUbat 2023'te alınmıştır.

113. İnternet: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), (2002). *The importance of pharmacovigilance.* Web: https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493 adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

114. Lehmann, H., and Pabst, J. Y. (2015, July). Phytovigilance: A medical requirement and a legal obligation. *Annales Pharmaceutiques Francaises* , 74(1), 49-60.

115. Barnes, J. (2003). Pharmacovigilance of herbal medicines: A UK perspective. *Drug Safety*, 26(12), 829-851.

116. İnternet: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Farmakovijilans.* Web: https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18 adresinden 23 Aralık 2022'de alınmıştır.

117. Mazzanti, G., Vitalone, A., Da Cas, R., and Menniti-Ippolito, F. (2019). Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: spontaneous reports from the Italian phytovigilance system. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(11), 1599-1615.

118. Maunder, A., Bessell, E., Lauche, R., Adams, J., Sainsbury, A., and Fuller, N. R. (2020). Effectiveness of herbal medicines for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *22*(6), 891-903.

120. Pooyandjoo, M., Nouhi, M., Shab-Bidar, S., Djafarian, K., and Olyaeemanesh, A. (2016). The effect of (L-) carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, *17*(10), 970-976.

121. Egger, G., Cameron-Smith, D., and Stanton, R. (1999). The effectiveness of popular, non-prescription weight loss supplements. *Medical Journal of Australia*, *171*(11-12), 604-608.

122. Gebru, Y. A., Sbhatu, D. B., and Kim, K. P. (2020). Nutritional composition and health benefits of teff (Eragrostis tef (Zucc.) Trotter). *Journal of Food Quality*, *2020*, 1-6.

123. Akçay, M., and Yüksel, S. (2020). Resuscitated sudden cardiac death due to severe hypokalemia caused by teff grain herbal tea: A case report. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, *48*(6), 623-626.

124. Sung, J., Jeong, H. S., and Lee, J. (2016). Effect of the capsicoside G-rich fraction from pepper (capsicum annuum L.) seeds on high-fat diet-induced obesity in mice. *Phytotherapy Research*, *30*(11), 1848-1855.

125. Reilly, C. A., Ehlhardt, W. J., Jackson, D. A., Kulanthaivel, P., Mutlib, A. E., Espina, R. J., and Yost, G. S. (2003). Metabolism of capsaicin by cytochrome P450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells. *Chemical Research in Toxicology*, *16*(3), 336-349.

126. Saito, A., and Yamamoto, M. (1996). Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, *21*(3), 195-200.

127. Richard J. Lewis, S. (2004). *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials* 11 edition. Canada: John Wiley and Sons, Inc., 666.

128. Wnuk, M., Lewinska, A., Oklejewicz, B., Bugno, M., Slota, E., and Bartosz, G. (2009). Evaluation of the cyto-and genotoxic activity of yerba mate (Ilex paraguariensis) in human lymphocytes in vitro. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *679*(1-2), 18-23.

129. Bracesco, N., Dell, M., Rocha, A., Behtash, S., Menini, T., Gugliucci, A., and Nunes, E. (2003). Antioxidant activity of a botanical extract preparation of Ilex paraguariensis: prevention of DNA double-strand breaks in Saccharomyces cerevisiae and human low-density lipoprotein oxidation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *9*(3), 379-387.

130. Heck, C. I., and De Mejia, E. G. (2007). Yerba Mate Tea (Ilex paraguariensis): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *Journal of Food Science*, *72*(9), 138-151.

131. Gambero, A., and Ribeiro, M. L. (2015). The positive effects of yerba maté (Ilex paraguariensis) in obesity. *Nutrients*, *7*(2), 730-750.

132. Kim, S. Y., Oh, M. R., Kim, M. G., Chae, H. J., and Chae, S. W. (2015). Anti-obesity effects of Yerba Mate (Ilex Paraguariensis): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *15*(1), 1-8.

133. Arçari, D. P., Bartchewsky, W., Dos Santos, T. W., Oliveira, K. A., Funck, A., Pedrazzoli, J., and Ribeiro, M. L. (2009). Antiobesity effects of yerba maté extract (Ilex paraguariensis) in high-fat diet–induced obese mice. *Obesity*, *17*(12), 2127-2133.

134. Santos, J. C., Gotardo, É. M., Brianti, M. T., Piraee, M., Gambero, A., and Ribeiro, M. L. (2014). Effects of yerba maté, a plant extract formulation ("YGD") and resveratrol in 3T3-L1 adipogenesis. *Molecules*, *19*(10), 16909-16924.

135. Boaventura, B. C. B., Amboni, R. D. D. M. C., da Silva, E. L., Prudencio, E. S., Di Pietro, P. F., Malta, L. G., and Liu, R. H. (2015). Effect of in vitro digestion of yerba mate (Ilex paraguariensis A. St. Hil.) extract on the cellular antioxidant activity, antiproliferative activity and cytotoxicity toward HepG2 cells. *Food Research International*, *77*, 257-263.

136. Pittler, M. H., Schmidt, K., and Ernst, E. (2005). Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review. *Obesity Reviews*, *6*(2), 93-111.

137. Castellsagué, X., Muñoz, N., De Stefani, E., Victora, C. G., Castelletto, R., and Rolón, P. A. (2000). Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *International Journal of Cancer*, *88*(4), 658-664.

138. Loria, D., Barrios, E., and Zanetti, R. (2009). Cancer and yerba mate consumption: A review of possible associations. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *25*, 530-539.

139. Thurber, M. D., and Fahey, J. W. (2009). Adoption of Moringa oleifera to combat under-nutrition viewed through the lens of the "Diffusion of Innovations" theory. *Ecology of Food and Nutrition*, *48*(3), 212-225.

140. Elabd, E. M. Y., Morsy, S. M., and Elmalt, H. A. (2018). Investigating of Moringa oleifera role on gut microbiota composition and inflammation associated with obesity following high fat diet feeding. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *6*(8), 1359-1364.

141. Islam, Z., Islam, S. M., Hossen, F., Mahtab-ul-Islam, K., Hasan, M., and Karim, R. (2021). Moringa oleifera is a prominent source of nutrients with potential health benefits. *International Journal of Food Science, 2021, 6627265*.

142. Kou, X., Li, B., Olayanju, J. B., Drake, J. M., and Chen, N. (2018). Nutraceutical or pharmacological potential of Moringa oleifera Lam. *Nutrients*, *10*(3), 343.

143. Metwally, F. M., Rashad, H. M., Ahmed, H. H., Mahmoud, A. A., Raouf, E. R. A., and Abdalla, A. M. (2017). Molecular mechanisms of the anti-obesity potential effect of Moringa oleifera in the experimental model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *7*(3), 214-221.

144. Alkafafy, M. E., Sayed, S. M., El-Shehawi, A. M., El-Shazly, S., Farouk, S., Alotaibi, S. S., and Ahmed, M. M. (2021). Moringa oleifera ethanolic extract ameliorates the testicular dysfunction resulted from HFD-induced obesity rat model. *Andrologia*, *53*(8), 14126.

145. Adedapo, A. A., Mogbojuri, O. M., and Emikpe, B. O. (2009). Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of Moringa oleifera in rats. *Journal of Medicinal Plants Research, 3*(8), 586-591.

146. Aliyu, A., Shaari, M. R., Ahmad Sayuti, N. S., Reduan, F. H., Sithambaram, S., Mohamed Mustapha, N., and Hamzah, H. B. (2021). Moringa oleifera hydorethanolic leaf extract induced acute and sub-acute hepato-nephrotoxicity in female ICR-mice. *Science Progress*, *104*(4), 00368504211004272.

147. Kacar, B. (2010). Çay-çay bitkisi, biyokimyası, gübrelenmesi, işleme teknolojisi (1. Baskı). Ankara: Nobel Yayınları, 107.

148. Elmas, C., ve Gezer, C. (2019). Çay bitkisinin (Camellia sinensis) bileşimi ve sağlık etkileri. *Akademik Gıda*, 17(3), 417-428.

149. Karakuş, M. M., ve Küçükboyaci, N. (2020). Yeşil çayın hepatotoksisite riskinin değerlendirilmesi. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, *45*(3), 229-241.

150. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes, Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., Frutos, M. J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U., Lambre, Leblanc J. C., Lillegaard, I. T. Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., Woutersen, R. A., Andrade, R. J., Fortes, C., Mosesso, P., Restani, P., Arcella, D., Pizzo, F., Smeraldi, C. and Wright, M. (2018). S, *Scientific opinion on the safety of green tea catechins.* EFSA Journal, 16(4), e05239.

151. Üstün, Ç., ve Demirci, N. (2013). Çay bitkisinin (camellia sınensıs l.) tarihsel gelişimi ve tıbbi açıdan değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, *3*(3), 5-12.

152. Henning, S. M., Fajardo-Lira, C., Lee, H. W., Youssefian, A. A., Go, V. L., and Heber, D. (2003). Catechin content of 18 teas and a green tea extract supplement correlates with the antioxidant capacity. *Nutrition and Cancer*, *45*(2), 226-235.

153. Wu, A. H., and Butler, L. M. (2011). Green tea and breast cancer. *Molecular Nutrition and Food Research*, *55*(6), 921-930.

154. Mazzanti, G., Menniti-Ippolito, F., Moro, P. A., Cassetti, F., Raschetti, R., Santuccio, C., and Mastrangelo, S. (2009). Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *65(4)*, 331-341.

155. Weisburger, J. H., and Chung, F. L. (2002). Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food and Chemical Toxicology*, *40*(8), 1145-1154.

156. Masuda, M., Suzui, M., and Weinstein, I. B. (2001). Effects of epigallocatechin-3-gallate on growth, epidermal growth factor receptor signaling pathways, gene expression, and chemosensitivity in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Clinical Cancer Research*, *7*(12), 4220-4229.

157. Stuart, E. C., Scandlyn, M. J., and Rosengren, R. J. (2006). Role of epigallocatechin gallate (EGCG) in the treatment of breast and prostate cancer. *Life Sciences*, *79*(25), 2329-2336.

158. Arzenton, E., Magro, L., Paon, V., Capra, F., Apostoli, P., Guzzo, F., and Leone, R. (2014). Acute hepatitis caused by green tea infusion: A case report. *Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *3*(170), 2167-1052.

159. Patel, S. S., Beer, S., Kearney, D. L., Phillips, G., and Carter, B. A. (2013). Green tea extract: A potential cause of acute liver failure. *World Journal of Gastroenterology*, *19*(31), 5174-5177.

160. Najafian, J., Abdar-Esfahani, M., Arab-Momeni, M., and Akhavan-Tabib, A. (2014). Safety of herbal medicine in treatment of weight loss. *ARYA Atherosclerosis*, *10*(1), 55.

161. Eyupoglu, O. E., and Arman, B. S. (2021). Evaluation of the slimming effects of diet tea in biochemical and molecular meaning. Universal Journal of Pharmaceutical Research, 6(4), 77-86.

162. Serra, A. T., Duarte, R. O., Bronze, M. R., and Duarte, C. M. (2011). Identification of bioactive response in traditional cherries from Portugal. *Food Chemistry*, *125*(2), 318-325.

163. Ademović, Z., Hodžić, S., Halilić-Zahirović, Z., Husejnagić, D., Džananović, J., Šarić-Kundalić, B., and Suljagić, J. (2017). Phenolic compounds, antioxidant and antimicrobial properties of the wild cherry (Prunus avium L.) stem. *Acta Periodica Technologica*, (48), 1-13.

164. El-Sherif, F., Helal, H. A. I., and Abo-Elmagd, E. S. (2021). Comparative study for group of herbs vs. glucophage drug as used for obese male albino rats. *Journal of Home Economics*, *31*(1).

165. Park, C. M., Park, J. Y., Noh, K. H., Shin, J. H., and Song, Y. S. (2011). Taraxacum officinale Weber extracts inhibit LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production via the NF-κB modulation in RAW 264.7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, *133*(2), 834-842.

166. Escudero, N. L., De Arellano, M. L., Fernández, S., Albarracín, G., and Mucciarelli, S. (2003). Taraxacum officinale as a food source. *Plant Foods for Human Nutrition*, *58*, 1-10.

167. Küçükgergin, C., Aydın, A. F., Özdemirler-Erata, G., Mehmetçik, G., Koçak-Toker, N., and Uysal, M. (2010). Effect of artichoke leaf extract on hepatic and cardiac oxidative stress in rats fed on high cholesterol diet. *Biological Trace Element Research*, *135*, 264-274.

168. Ben Salem, M., Ksouda, K., Dhouibi, R., Charfi, S., Turki, M., Hammami, S., and Affes, H. (2019). LC-MS/MS analysis and hepatoprotective activity of artichoke (Cynara Scolymus L.) leaves extract against high fat diet-induced obesity in rats. *BioMed Research International*, *2019*, *12*.

169. Naveh, E., Werman, M. J., Sabo, E., and Neeman, I. (2002). Defatted avocado pulp reduces body weight and total hepatic fat but increases plasma cholesterol in male rats fed diets with cholesterol. *The Journal of Nutrition*, *132*(7), 2015-2018.

170. Brai, B. I. C., Odetola, A. A., and Agomo, P. U. (2007). Effects of Persea americana leaf extracts on body weight and liver lipids in rats fed hyperlipidaemic diet. *African Journal of Biotechnology*, *6*(8).

171. Uysal, S., Zengin, G., Aktumsek, A., and Karatas, S. (2015). Fatty acid composition, total sugar content and anti-diabetic activity of methanol and water extracts of nine different fruit tree leaves collected from Mediterranean region of Turkey. *International Journal of Food Properties*, *18*(10), 2268-2276.

172. Aguilar, F., Autrup, H., Barlow, S., Castle, L., Crebelli, R., Dekant, W., and Toldrá, F. (2008). Use of lycopene as a food colour scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food. *European Food Safety Authority*, *674*, 1-66.

173. Harach, T., Aprikian, O., Monnard, I., Moulin, J., Membrez, M., Béolor, J. C., and Darimont, C. (2010). Rosemary (Rosmarinus officinalis L.) leaf extract limits weight gain and liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *Planta Medica*, *76*(06), 566-571.

174. Kochman, J., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., Mruk, H., and Janda, K. (2020). Health benefits and chemical composition of matcha green tea: A review. *Molecules*, *26*(1), 85.

175. Zhou, J., Lin, H., Xu, P., Yao, L., Xie, Q., Mao, L., and Wang, Y. (2020). Matcha green tea prevents obesity-induced hypothalamic inflammation via suppressing the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Food and Function*, *11*(10), 8987-8995.

176. Ruyvaran, M., Zamani, A., Mohamadian, A., Zarshenas, M. M., Eftekhari, M. H., Pourahmad, S., and Nimrouzi, M. (2022). Safflower (Carthamus tinctorius L.) oil could improve abdominal obesity, blood pressure, and insulin resistance in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Ethnopharmacology*, *282*, 114590.

177. Nobakht, M., Fattahi, M., Hoormand, M., Milanian, I., Rahbar, N., and Mahmoudian, M. (2000). A study on the teratogenic and cytotoxic effects of safflower extract. *Journal of Ethnopharmacology*, *73*(3), 453-459.

178. Shojaii, A., and Abdollahi Fard, M. (2012). Review of pharmacological properties and chemical constituents of Pimpinella anisum. *International Scholarly Research Notices*, *2012*, *8*.

179. Kadan, S., Rayan, M., and Rayan, A. (2013). Anticancer activity of anise (Pimpinella anisum L.) seed extract. *The Open Nutraceuticals Journal*, *6*(1).

180. Morris, D. H. (2001). Essential nutrients and other functional compounds in flaxseed. *Nutrition Today*, *36*(3), 159-162.

181. Cardoso Carraro, J. C., Dantas, M. I. D. S., Espeschit, A. C. R., Martino, H. S. D., and Ribeiro, S. M. R. (2012). Flaxseed and human health: reviewing benefits and adverse effects. *Food Reviews International*, *28*(2), 203-230.

182. Mueed, A., Shibli, S., Jahangir, M., Jabbar, S., and Deng, Z. (2022). A comprehensive review of flaxseed (Linum usitatissimum L.): health-affecting compounds, mechanism of toxicity, detoxification, anticancer and potential risk. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-24.

183. Bekhit, A. E. D. A., Shavandi, A., Jodjaja, T., Birch, J., Teh, S., Ahmed, I. A. M., and Bekhit, A. A. (2018). Flaxseed: Composition, detoxification, utilization, and opportunities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *13*, 129-152.

184. Ay, M., Bahadori, F., Öztürk, M., Kolak, U., and Topçu, G. (2007). Antioxidant activity of Erica arborea. *Fitoterapia*, *78*(7-8), 571-573.

185. Zengin, G., Cvetanović, A., Gašić, U., Stupar, A., Bulut, G., Senkardes, I., and Mahomoodally, M. F. (2019). Chemical composition and bio-functional perspectives of Erica arborea L. extracts obtained by different extraction techniques: Innovative insights. *Industrial Crops and Products*, *142*, 111843.

186. Morales, M. A., Hernández, D., Bustamante, S., Bachiller, I., and Rojas, A. (2009). Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity?. *Journal of Toxicology*, *8*, 287247.

187. Hietala, P., Marvola, M., Parviainen, T., and Lainonen, H. (1987). Laxative potency and acute toxicity of some anthraquinone derivatives, senna extracts and fractions of senna extracts. *Pharmacology and Toxicology*, *61*(2), 153-156.

188. Heidemann, A., Miltenburger, H. G., and Mengs, U. (1993). The genotoxicity status of senna. *Pharmacology*, *47*(1), 178-186.

189. Mukhopadhyay, M. J., Saha, A., Dutta, A., De, B., and Mukherjee, A. (1998). Genotoxicity of sennosides on the bone marrow cells of mice. *Food and Chemical Toxicology*, *36*(11), 937-940.

190. Tarım ve Orman Bakanlığı, (2022). *Cassia senna L. ve Cassia angustifolia Vahl. Meyve Kısmının Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş*, Ankara: Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 31.

191. Vitalone, A., Di Giacomo, S., Di Sotto, A., Franchitto, A., Mammola, C. L., Mariani, P., and Mazzanti, G. (2011). Cassia angustifolia extract is not hepatotoxic in an in vitro and in vivo study. *Pharmacology*, *88*(5-6), 252-259.

192. Salman, S., ve Özdemir, F. (2018). Beyaz çay: Üretimi, bileşimi ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, *16*(2), 218-223.

193. Santana-Rios, G., Orner, G. A., Amantana, A., Provost, C., Wu, S. Y., and Dashwood, R. H. (2001). Potent antimutagenic activity of white tea in comparison with green tea in the Salmonella assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *495*(1-2), 61-74.

194. Joubert, E., Beelders, T., de Beer, D., Malherbe, C. J., de Villiers, A. J., and Sigge, G. O. (2012). Variation in phenolic content and antioxidant activity of fermented rooibos herbal tea infusions: Role of production season and quality grade. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *60*(36), 9171-9179.

195. Joubert, E., and de Beer, D. (2011). Rooibos (Aspalathus linearis) beyond the farm gate: From herbal tea to potential phytopharmaceutical. *South African Journal of Botany*, *77*(4), 869-886.

196. Joubert, E., Gelderblom, W. C. A., Louw, A., and De Beer, D. (2008). South African herbal teas: Aspalathus linearis, Cyclopia spp. and Athrixia phylicoides—A review. *Journal of Ethnopharmacology*, *119*(3), 376-412.

197. Sanderson, M., Mazibuko, S. E., Joubert, E., de Beer, D., Johnson, R., Pheiffer, C., and Muller, C. J. (2014). Effects of fermented rooibos (Aspalathus linearis) on adipocyte differentiation. *Phytomedicine*, *21*(2), 109-117.

198. D'arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*, *43*(6), 582-592.

199. Aslantürk, Ö. S. (2018). In vitro cytotoxicity and cell viability assays: principles, advantages, and disadvantages. *Genotoxicity-A predictable Risk to Our Actual World*, *2*, 64-80.

200. Tokur, O., ve Aksoy, A. (2017). In vitro sitotoksisite testleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *6*(1), 112-118.

201. Erkekoğlu, P., ve Baydar, T. (2021). Güncel in vitro sitotoksisite testleri. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, *41*(1), 45-63.

202. Kamiloglu, S., Sari, G., Ozdal, T., and Capanoglu, E. (2020). Guidelines for cell viability assays. *Food Frontiers*, *1*(3), 332-349.

203. Page, B., Page, M., and Noel, C. (1993). A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in-vitro. *International Journal of Oncology*, *3*(3), 473-476.

204. İnternet: Riss, T. L., Moravec, R. A., Niles, A. L., Duellman, S., Benink, H. A., Worzella, T. J. and Minor, L. (2016). Cell viability assays. Assay Guidance Manual. Web: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/ adresinden 25 Aralık 2022'de alınmıştır.

205. Mukherjee, P. (2019). Bioassay-Guided Isolation and Evaluation of Herbal Drugs. *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs*, 515-537.

206. Grela, E., Kozłowska, J., and Grabowiecka, A. (2018). Current methodology of MTT assay in bacteria–A review. *Acta Histochemica*, *120*(4), 303-311.

207. Kumar, P., Nagarajan, A., and Uchil, P. D. (2018). Analysis of cell viability by the MTT assay. *Cold Spring Harbor Protocols*, *2018*(6), 095505.

208. İnternet: World Health Organization. (2022). *Cancer*. Web: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 adresinden 10 Şubat 2023'te alınmıştır.

209. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70.

210. Courtnay, R., Ngo, D. C., Malik, N., Ververis, K., Tortorella, S. M., and Karagiannis, T. C. (2015). Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Molecular Biology Reports*, *42*, 841-851.

211. İnternet: IARC (2021). *Turkey, Source: Globocan 2020*. Web: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf adresinden 26 Ekim 2022'de alınmıştır.

212. Stein, C. J., and Colditz, G. A. (2004). Modifiable risk factors for cancer. *British Journal of Cancer*, *90*(2), 299-303.

213. Mohamed, S., Upreti, S., Rajendra, S. V., and Dang, R. (2017). Genotoxicity: mechanisms, testing guidelines and methods. *Global Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *1*(5), 133-138.

214. Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., and Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, *429*(6990), 457-463.

215. Srinivas, U. S., Tan, B. W., Vellayappan, B. A., and Jeyasekharan, A. D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, *25*, 101084.

216. Barnes, J. L., Zubair, M., John, K., Poirier, M. C., and Martin, F. L. (2018). Carcinogens and DNA damage. *Biochemical Society Transactions*, *46*(5), 1213-1224.

217. Onur, E., Tuğrul, B., ve Bozyiğit, F. (2009). DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, *7*(2), 61-70.

218. Corvi, R., Madia, F., Worth, A., and Whelan, M. (2013). *EURL ECVAM strategy to avoid and reduce animal use in genotoxicity testing.* Luxemburg: Joint Research Centre.7-29.

219. Møller, P. (2022). Measurement of oxidatively damaged DNA in mammalian cells using the comet assay: reflections on validity, reliability and variability. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 873, 503423.

220. Milić, M., Ceppi, M., Bruzzone, M., Azqueta, A., Brunborg, G., Godschalk, R., and Bonassi, S. (2021). The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, *787*, 108371.

221. Reisinger, K., Blatz, V., Brinkmann, J., Downs, T. R., Fischer, A., Henkler, F., and Pfuhler, S. (2018). Validation of the 3D Skin Comet assay using full thickness skin models: Transferability and reproducibility. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *827*, 27-41.

222. Razquin, P., Sanz, D., Marco, A., Carrascón, V., Andaluz, S., Soler, L., and Mata, L. (2021). Validation of the eclipse farm 4G and COMET for detection of antibiotics in raw bovine milk: AOAC performance tested method sm 022101. *Journal of AOAC International*, *104*(5), 1289-1297.

223. Muruzabal, D., Sanz-Serrano, J., Sauvaigo, S., Treillard, B., Olsen, A. K., López de Cerain, A., and Azqueta, A. (2021). Validation of the in vitro comet assay for DNA cross-links and altered bases detection. *Archives of Toxicology, 95(8),* 2825-2838.

224. Møller, P. (2018). The comet assay: Ready for 30 more years. *Mutagenesis*, *33*(1), 1-7.

225. Ostling, 6., and Johanson, K. J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *123*(1), 291-298.

226. Singh, N. P., McCoy, M. T., Tice, R. R., and Schneider, E. L. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research*, *175*(1), 184-191.

227. Tice, R. R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., and Sasaki, Y. F. (2000). Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, *35*(3), 206-221.

228. Organisation for Economic Co-operation and Development OECD. (2016b). *Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals.* Paris: OECD Publishing, 1-27.

229. Bahmani, M., Eftekhari, Z., Saki, K., Fazeli-Moghadam, E., Jelodari, M., and Rafieian-Kopaei, M. (2016). Obesity phytotherapy: Review of native herbs used in traditional medicine for obesity. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 21*(3), 228-234.

230. George, G., and Paul, A. T. (2020). Investigation of synergistic potential of green tea polyphenols and orlistat combinations using pancreatic lipase assay-based synergy directed fractionation strategy. *South African Journal of Botany, 135,* 50-57.

231. Chularojmontri, L., Suwatronnakorn, M., and Wattanapitayakul, S. K. (2011). Influence of capsicum extract and capsaicin on endothelial health. *Journal of the Medical Association of Thailand*, *93*(2), 592-597.

232. Vitalone, A., Menniti-Ippolito, F., Moro, P. A., Firenzuoli, F., Raschetti, R., and Mazzanti, G. (2011). Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health. *European Journal of Clinical Pharmacology, 67(3),* 215-224.

233. Cohen, P. A., and Ernst, E. (2010). Safety of herbal supplements: A guide for cardiologists. *Cardiovascular Therapeutics*, *28*(4), 246-253.

234. Nam, N. H., Lee, C. W., Hong, D. H., Kim, H. M., Bae, K. H., and Ahn, B. Z. (2003). Antiinvasive, antiangiogenic and antitumour activity of Ephedra sinica extract. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *17*(1), 70-76.

235. Gebhardt, R. (1997). Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (Cynara scolymus L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *144*(2), 279-286.

236. da Silva, R. P., Jacociunas, L. V., de Carli, R. F., de Abreu, B. R. R., Lehmann, M., da Silva, J., and Dihl, R. R. (2017). Genotoxic and chemopreventive assessment of Cynara scolymus L. aqueous extract in a human-derived liver cell line. *Drug and Chemical Toxicology*, *40*(4), 484-488.

237. Pastura, D. G. N., Sousa, J. D. V., Silva, M. C., Matos, A. F., Santos, H. L. C. D., Pereira, G. L., and Lima, V. M. D. (2022). Persea americana mill.: Evaluation of cytogenotoxicity and phytochemical prospection of leaf extracts. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *58*.

238. Asare, G. A., Gyan, B., Bugyei, K., Adjei, S., Mahama, R., Addo, P., and Nyarko, A. (2012). Toxicity potentials of the nutraceutical Moringa oleifera at supra-supplementation levels. *Journal of Ethnopharmacology*, *139*(1), 265-272.

239. Krithika, R., Mohankumar, R., Verma, R. J., Shrivastav, P. S., Mohamad, I. L., Gunasekaran, P., and Narasimhan, S. (2009). Isolation, characterization and antioxidative effect of phyllanthin against CCl4-induced toxicity in HepG2 cell line. *Chemico-Biological Interactions*, *181*(3), 351-358.

240. Kinga Szlachetka, K., Paulina Kut, P., and Agnieszka Stepien, A. (2020). Cytotoxic and anticancer activity of Moringa oleifera. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3, 214-220.

241. Isbrucker, R. A., Bausch, J., Edwards, J. A., and Wolz, E. (2006). Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 1: Genotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, *44*(5), 626-635.

242. Marnewick, J. L., Gelderblom, W. C., and Joubert, E. (2000). An investigation on the antimutagenic properties of South African herbal teas. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *471*(1-2), 157-166.

243. Hu, C., and Kitts, D. D. (2003). Antioxidant, prooxidant, and cytotoxic activities of solvent-fractionated dandelion (Taraxacum officinale) flower extracts in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *51*(1), 301-310.

244. Koo, H. N., Hong, S. H., Song, B. K., Kim, C. H., Yoo, Y. H., and Kim, H. M. (2004). Taraxacum officinale induces cytotoxicity through TNF-α and IL-1α secretion in Hep G2 cells. *Life Sciences*, *74*(9), 1149-1157.

245. Meng, J., Chen, Y., Wang, J., Qiu, J., Chang, C., Bi, F., and Liu, W. (2020). EGCG protects vascular endothelial cells from oxidative stress-induced damage by targeting the autophagy-dependent PI3K-AKT-mTOR pathway. *Annals of Translational Medicine*, *8*(5), 200.

246. Elbling, L., Weiss, R. M., Teufelhofer, O., Uhl, M., Knasmueller, S., Schulte-Hermann, R., and Micksche, M. (2005). Green tea extract and (−)-epigallocatechin-3-gallate, the major tea catechin, exert oxidant but lack antioxidant activities. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, *19*(7), 1-26.

247. Tokaç, D., (2007). *Bitkisel kaynaklı fenolik bileşiklerin oksidatif DNA hasarına etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.3-91.

248. Ho, C. K., Siu-wai, C., Siu, P. M., and Benzie, I. F. (2013). Genoprotection and genotoxicity of green tea (Camellia sinensis): Are they two sides of the same redox coin?. *Redox Report*, *18*(4), 150-154.

249. Leitao, A. C., and Braga, R. S. (1994). Mutagenic and genotoxic effects of mate (Ilex paraguariensis) in prokaryotic organisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *27*(7), 1517-1525.

250. Dormousoglou, M., Efthimiou, I., Antonopoulou, M., Fetzer, D. L., Hamerski, F., Corazza, M. L., and Vlastos, D. (2022). Investigation of the genotoxic, antigenotoxic and antioxidant profile of different extracts from Equisetum arvense L. *Antioxidants*, *11*(7), 1393.

251. Mohamed, L. (2020). *The anti-cancer activity of extracts derived from millets and Kraalbos*. Master's Thesis, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town.3-90.

252. da Silva Goersch, M. C., Schäfer, L., Tonial, M., de Oliveira, V. R., Ferraz, A. D. B. F., Fachini, J., and Picada, J. N. (2019). Nutritional composition of Eragrostis teff and its association with the observed antimutagenic effects. *The Royal Society of Chemistry*, *9*(7), 3764-3776.

253. Nunes, A. R., Flores-Félix, J. D., Gonçalves, A. C., Falcão, A., Alves, G., and Silva, L. R. (2022). Anti-Inflammatory and antimicrobial activities of Portuguese Prunus avium L.(Sweet Cherry) By-Products extracts. *Nutrients*, *14*(21), 4576.

254. Berber, A. A., Sönmez, F., Berber, N., Demir, T., Doğanci, M. A., Aygün, B., and Aksoy, H. (2017). Genoprotective potential of total anthocyanin extracted from Prunus avium. *Sakarya University Journal of Science*, *21*(6), 1201-1209.

255. de Andrade, F., de Albuquerque, C. A. C., Maraschin, M., and da Silva, E. L. (2012). Safety assessment of yerba mate (Ilex paraguariensis) dried extract: results of acute and 90 days subchronic toxicity studies in rats and rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, *50*(2), 328-334.

256. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. (2019). *12 Ekim 2019 Tarihli Taklit/Tağşiş Raporu*. Ankara: Tarım ve Orman Bakanlığı.

257. Sim, K. H., and Han, Y. S. (2007). The antimutagenic and antioxidant effects of red pepper seed and red pepper pericarp (Capsicum annuum L.). *Preventive Nutrition and Food Science*, *12*(4), 273-278.

258. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2010). *Pepper Time Kapsül (Biber Hapı) Hk.* Ankara: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, 41814.

259. Aygan, A., Alpertunga, B., and Özhan, G. (2014). The cyto-and genotoxic potantials of the herbal mixtures frequently used in Turkey. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, *44*(1), 11-30.

260. Gómez-Lechón, M. J., Tolosa, L., and Donato, M. T. (2014). Cell-based models to predict human hepatotoxicity of drugs. *Revista de Toxicología*, *31*(2), 149-156.

261. Vajrabhaya, L. O., and Korsuwannawong, S. (2016). Cytotoxicity evaluation of Clinacanthus nutans through dimethylthiazol diphenyltetrazolium bromide and neutral red uptake assays. *European Journal of Dentistry*, *10*(1), 134-138.

262. Cemeli, E., Baumgartner, A., and Anderson, D. (2009). Antioxidants and the Comet assay. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, *681*(1), 51-67.

263. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2015). *Guidance document on revisions to OECD genetic toxicology test guidelines.* OECD Workgroup of National Coordinators for Test 42 Guidelines (WNT).

264. Galloway, S., Lorge, E., Aardema, M. J., Eastmond, D., Fellows, M., Heflich, R., and Speit, G. (2011). Workshop summary: top concentration for in vitro mammalian cell genotoxicity assays; and report from working group on toxicity measures and top concentration for in vitro cytogenetics assays (chromosome aberrations and micronucleus). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *723*(2), 77-83.

265. Wojas, O., Krzych-Fałta, E., Samel-Kowalik, P., Żalikowska-Gardocka, M., Majsiak, E., Mari, A., and Samoliński, B. (2020). A case of allergy to Silybum marianum (milk thistle) and Eragrostis tef (teff). *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, *16*(1), 1-6.

# ÖZGEÇMİŞ

**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : CENGİZ, Emine Ceren

Uyruğu : T.C.

| **Eğitim Derecesi** | **Okul/Program** | **Mezuniyet Yılı** |
|---|---|---|
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD | Devam Ediyor |
| Lisans | Anadolu Üniversitesi, İşletme Fakültesi, İşletme Bölümü | 2020 |
| Lisans | Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü | 2018 |
| Lise | Çankaya Bahçelievler Anadolu Lisesi | 2013 |

**İş Deneyimi**

| **Yıl** | **Yer** | **Görev** |
|---|---|---|
| 07/2019-09/2019 | Çağatay Kurumsal Hizmetler A.Ş. | Gıda Mühendisi |
| 04/2023- | Erkon Konsantre A.Ş. | Kalite Güvence Mühendisi |

**Yabancı Dili**

İngilizce

**Yayınlar**

1. Emerce, E., Cengiz, E. C. (2022). *Cytotoxicity and Genotoxicity Evaluation of Certain Herbal Weight Loss Products on Endothelium, Liver, and Kidney Cell Lines.* 11th International Congress of the Turkish Society of Toxicology (Poster No: PP-42)

2. Cengiz, E. C., Emerce, E., Ark, M. (2020). *Piyasadaki Moringa temelli zayıflama çayının endotel hücrelerinde hücre ölümü ve genotoksisite değerlendirmesi.* Türkiye 13. Gıda Kongresi (Poster No: P279)

**Stajlar**

**C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanı**

02/2019 Diyalog Ortak Sağlık Güvenlik Birimi

**Gıda Mühendisi**

| | |
|---|---|
| 07/2017-08/2017 | T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü |

**Hobiler**

-



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...*