

Bitkisel ilaçlarda kalite standardizasyonu, bitkisel ilaçlarda kontaminasyon



11. Hafta

Doç.Dr.Müge Kılıçarslan

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon:



- Gittikçe artan yan etkilerin tespiti tüm dünyada regülasyon (yönetmelik) ve izleme ofislerini bu konuda alarma geçirmiştir.
- 1993'de American Herbal Products Assosiasion (AHPA) (Amerikan Bitkisel Ürün İşbirliği-organizasyonu), comfrey kullanımına dair kesin bir uyarıda bulunmuştur. Bu bitkide bulunan pyrolizidine alkaloidleri'nin external kullanımına dikkat etmek gerektiği duyurulmuştur.



comfrey

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon:



comfrey

- Yara iyileşmesinde inflamasyonlu durumlarda kullanılmaktadır (allantoinden dolayı) Pyrolizidine alkaloidleri kanserojen ve hepatotoksik. Köklerde daha çok bulunan bu alkaloidlerden dolayı kullanımına dikkat edilmesi gereklidir.
- 2001'de FDA hepatotoksik vakaları nedeniyle gıda destekleri olarak satıştan geri toplatmıştır.
- Ephedra içeren Çin kökenli ve zayıflama amaçlı kullanılan bazı bitkisel ürünlerde kardiyovasküler bazı sıkıntılar oluşmuştur ve 2004 de FDA kullanımını yasaklamıştır.

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon



- 2004' de Radix Aristolochiae Fangchi, Caulis Aristolochiae Manshuriensis ve Radix Aristolochiae potansiyel nefrotoksitesi tespit edildiğinden kullanımdan kaldırılmıştır.
- WHO da 16000'den fazla bitkisel tedavi kökenli vaka rapor edilmiştir. En çok belirlenen yan etkiler, hipertansiyon, hepatit, yüzde ödem, anjiyoödem, konvülzyon (nöbet, havale), trombositopeni (trombosit sayısı azlığı), dermatit ve ölüm.

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon



- Yan etki oluşumunda önemli problemlerden biri, bitkisel ilaç imalatında **tahşiş** de diyebileceğimiz etkisi beklenen drog dışında bazı drogların ya da kimyasal ve sentetik artıkların varlığıdır.
- Diğer bir önemli sorun ulusal otoritelerin izin verdiği limitleri aşan miktarda **toksik ağır metal** varlığıdır.
- İlk olarak 1978 de UK de ayurvedik tıpta ağır metal zehirlenmesi bilgisi verilmiştir. **Civa, bakır, arsenik** baskın kontaminantlardır. Civa için 1 ppm sınırını aşan çok sayıda ürün tespit edilmiştir.

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon



- 2003 de US de yapılan incelemeler, Hint ve Pakistan kaynaklı ayurvedik ürünlerin % 20' sinde ve internetten satışı yapılan bitkisel üründe US farmakopesinde verilen sınırların üstünde arsenik ve civa tespit edilmiştir.
- 2008 de yapılan US ve Hindistan'da üretilen ayurvedik ürünlerin %21'inde yine sınırların üstünde civa ve arsenik tespit edilir.

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon



N. Sahoo et al. / Fitoterapia 81 (2010) 462–471

465

Table 1

Permissible limit for some heavy metal in herbal drugs.

Test for heavy/toxic metals	WHO	US Food and Drug Administration (FDA)	Department of Ayurveda, Unani, Sidhha and Homoeopathy (AYUSH) India	Health Science Authority (HSA) Singapore
Lead	10.0 ppm	10.0 ppm	10.0 ppm	20 ppm
Mercury	1.00 ppm	1.00 ppm	1.00 ppm	0.5 ppm
Arsenic	10.0 ppm	10.0 ppm	10.0 ppm	5 ppm

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon



- Bir diğer kontaminasyon sorunu da pestisitlerdir. Yapılan bir çalışmada, 280 numunede % 75.8 organochlorine pestisit (aldrin, DDT, BHC, PCNB) artığı tespit edilmiştir.
- WHO dağal ve kültüre bitkisel hammaddelerdeki pestisitler için **maksimum artık limitini (MRL)** belirlemiştir. Aynı zamanda bu bitkilerde bu pestisit artıklarının tayini için de metodları belirlemiştir. Farklı ulusların farmakopelerinde de bu metodlar organochlorine pestisit tayini için verilmektedir.
- Çok hassas analitik analiz metodları sayesinde bitkisel tıpta emniyet açısından ilerleme kaydedilmiştir. GC, HPLC, GC/MS, HPLC/MS, SFC capillary electrophoresis (CE), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) pestisit belirlemede kullanılan temel metodlardandır.

İnsan Sağlığında Herbal İlaçların etkisi: hile, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal kontaminasyon



- Fungal kontaminasyon da bir diğer sorundur. Toplama (hasat) depolama, üretim ya da dağıtım sırasında çeşitli funguslarla olma riski vardır.
- USP de 2×10^2 CFU/g maksimum fungal kontaminasyon sınırı verilmiştir. 91 üründe yapılan incelemelerde %54.9'unda verilen bu sınırı aşan miktarda fungal artık tespit edilmiştir.



Bitkisel İlaçlarda Standardizasyon

- Bitkisel kaynaklar çoğunlukla birden fazla aktif bileşen içerir, çoğunlukla da aktivitenin prensibi- nereden nasıl kaynaklandığı bilinmez .
- Bitkisel hammaddenin karakterizasyonu için biyolojik, kimyasal, genetik ve tarımsal olarak tanımlanması ve anlaşılması gerekir.



Bitkisel İlaçlarda Standardizasyon

- Txonomic (cinsine göre tasniflenmiş), kimyasal, genomik, proteomik markerlar bitkiseller için tanımlayıcıdır. Morfolojik (makroskobik) ve anatomik (mikroskobik) ve kimyasal tanımlama yapılır. Kimyasal markerlar analitik ve aktif marker olarak iki gruba ayrılır.
- 2005 basımı Çin Farmakopesi'nde 282 kimyasal marker kayıtlıdır. Bu markerlar, bitkiselde stabilite ve kalite kontrol incelemelerinde kullanılır.

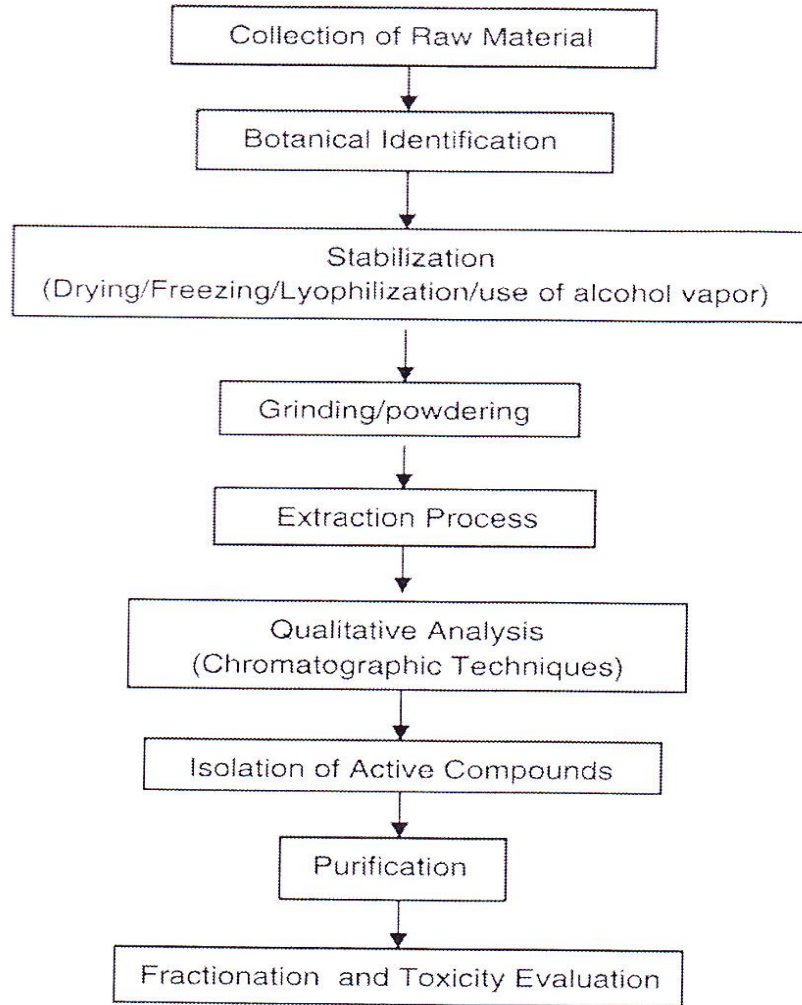


Fig. 1. Steps involved in phytomedicine development.



Bitkisel ilacın gelişimi;

- hammaddenin toplanması,
- botanik tanımlamaların yapılması,
- stabilizasyon,
- öğütme,
- toz hale getirme,
- ekstraksiyon,
- kromatografik tekniklerle kalitatif analiz,
- aktif bileşenin izolasyonu,
- saflaştırma,
- fraksiyonlama ve
- toksisite değerlendirmesi gibi ana aşamalardan geçer