

# Yeşil Çayın Hepatotoksisite Riskinin Değerlendirilmesi

Methiye MANCAK KARAKUŞ\* , Nurgün KÜÇÜKBOYACI\*\*

## Evaluation of Hepatototoxicity Risk of Green Tea

## Yeşil Çayın Hepatotoksisite Riskinin Değerlendirilmesi

### SUMMARY

Green tea is obtained from freshly harvested *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (*Theaceae*) leaves by drying them under hot air or steam without oxidation and fermentation. Nowadays, it is widely used in the form of tea (as an infusion) and extract (as a capsule or tablet) for reducing the risk of cardiovascular diseases and weight loss. Despite its potential health benefits, severe side hepatocellular effects have been reported especially after the long-term consumption of green tea in high doses. In this review, the risk of hepatotoxicity caused the consumption of green tea has been evaluated by examining the clinical cases in the literature. Most of patients consumed green tea infusion and extracts have been presented to the emergency department with complaints of jaundice, abdominal pain and fatigue; as a result of examinations, it has been observed that hepatocellular type liver damage usually occurs because of the high amount of green tea used for a long time. It has been reported that the consumption of green tea extract fasting and at once at high doses [800 mg epigallocatechin gallate (EGCG)/day] causes abnormal changes in liver enzyme levels earlier than when consumed in divided doses throughout the day with or after meals. The results showed that the hepatic side effects of green tea depend on its dosage, dosage form and usage conditions. In these studies, hepatotoxicity of green tea was attributed to the main polyphenol component, EGCG. According to the results, the consumption of green tea should be avoided fasting, for a long time (more than 2 months) and at high doses (over 3-4 cups/day). Consumption of green tea in the form of beverages should be preferred in the form of infusions or extract-based beverages, since they are better tolerated than in high doses in solid form (as an extract). This review showed that cases of green tea hepatotoxicity had been reported in many countries and, for this reason, safety measures to prevent liver toxicity must be implemented by the healthcare systems.

**Key Words:** *Camellia sinensis*, *Theaceae*, Green tea, Hepatototoxicity, Catechins, Epigallocatechin gallate

### ÖZ

Yeşil çay, taze hasat edilmiş *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (*Theaceae*) yapraklarının oksidasyon ve fermantasyona uğramadan, sıcak hava veya buhar altında kurutulmasıyla elde edilmektedir. Yeşil çay günümüzde, çay ve ekstre formlarında (kapsül veya tablet) kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak ve kilo kaybı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlık üzerine potansiyel faydalarına rağmen, yeşil çayın özellikle uzun süre yüksek dozda tüketilmesi sonrasında ciddi hepatosellüler yan etkileri bildirilmiştir. Bu derlemede, yeşil çay tüketiminin neden olduğu hepatotoksisite riski literatürde yer alan klinik vakaların incelenmesiyle değerlendirilmiştir. Yeşil çay infüzyonu ve ekstrelerini kullanan hastaların çoğu sarılık, karın ağrısı ve yorgunluk şikayetleri ile acil servise başvurmuş; incelemeler sonucunda yeşil çayın yüksek miktarda uzun süre kullanılmasından dolayı genellikle hepatosellüler tipte karaciğer hasarı meydana geldiği görülmüştür. Yeşil çay ekstresinin aç karına ve tek seferde yüksek miktarda [800 mg epigallocateşin gallat (EGCG)/gün] tüketilmesinin, öğünlerle birlikte veya sonrasında gün boyunca bölünmüş dozlarda tüketilmesine kıyasla, karaciğer enzim seviyelerinde anormal değişikliklere daha erken neden olduğu bildirilmiştir. Bulgular, yeşil çayın hepatic yan etkilerinin kullanım dozu, dozaj formu ve kullanım koşullarına bağlı olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, yeşil çayın hepatotoksisitesi ana bileşeni olan EGCG'ye atfedilmiştir. Sonuçlara göre, yeşil çayın aç karına, uzun süre (2 aydan fazla) ve yüksek dozlarda (3-4 fincan/gün üzerinde) tüketiminden kaçınılmalıdır. Yeşil çayın içecek formunda tüketimi, katı formda (ekstre halinde) yüksek dozda tüketiminden daha iyi tolere edildiği için, infüzyonu veya ekstre bazlı içecekleri şeklinde tercih edilmelidir. Bu derleme, yeşil çay hepatotoksisitesi vakalarının pek çok ülkede bildirildiğini göstermektedir ve bu sebeple, karaciğer toksisitesini önlemek için koruyucu önlemlerin sağlık hizmeti sistemleri tarafından alınması gereklidir.

**Anabtar kelimeler:** *Camellia sinensis*, *Theaceae*, Yeşil çay, Hepatotoksisite, Kateşinler, Epigallocateşin gallat

Received: 27.04.2020

Revised: 10.08.2020

Accepted: 11.08.2020

\* ORCID: 0000-0002-0085-7552, Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı, 06330 Ankara, Türkiye

\*\* ORCID: 0000-0001-5489-3367, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

## GİRİŞ

*Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Theaceae) yapraklarından infüzyon yolu ile hazırlanan çay, dünyada en çok tüketilen içeceklerden birisidir (Coimbra ve ark., 2006). *C. sinensis*'in ilk ekildiği tarih bilinmemekle birlikte, Çin geleneğine göre, yaklaşık 4000 yıl önce İmparator Shen Nung'un bir ağacın altında bir su kabını ısıtırken, ağacın yapraklarından birkaçının suya düştüğü ve imparatorun kaptaki suyu içtiğinde canlılık hissettiğine inanılmaktadır. Bu gözlemden sonra, bitkinin bütün imparatorluğu kapsayacak şekilde kültürünün yapılmasına karar verildiği ve daha sonra da tüm dünyaya yayıldığı kabul edilmektedir (Palacio Sánchez ve ark., 2013).

*C. sinensis* yapraklarının hasat sonrası işlenme şekline göre, özellikle de fermantasyon derecesine bağlı olarak lezzet, renk ve kompozisyon bakımından farklı çaylar elde edilmektedir (Wu ve ark., 2014). Fermantasyon, çayın enzimatik oksidasyona uğrama derecesini ifade etmektedir. *C. sinensis* yaprakları işlenme farklılıklarına göre “yeşil, siyah ve oolong çayı” olmak üzere üç ana gruba ayrılır (Kelleci ve ark., 2013; Mazzanti ve ark., 2015). Yapraklar oksidasyon ve fermantasyona uğratılmadan işlendiğinde “yeşil çay”, maserasyondan sonra uzun süre güneşe veya havaya maruz kalırsa, çevreye maruz kalmanın bir sonucu olarak görülen oksidasyon sonucu “siyah çay” ve oksidasyon işlemi kısa tutulursa “oolong çayı” elde edilmektedir (Palacio Sánchez ve ark., 2013). Son yıllarda popüler olan bir başka *C. sinensis* ürünü ise beyaz çaydır. Beyaz çay, *C. sinensis* genç yapraklarından veya küçük, gümüş tüylerle kaplı tomurcuklarından elde edilen fermente edilmemiş bir çaydır. Genç yaprakların beyaz görünümünü korumak amacıyla güneşten korunarak büyütülen beyaz çay, toplandıktan sonra fermantasyona uğramadan hemen kurutulularak elde edilir (Karori ve ark., 2007; Rusak ve ark., 2008).

Taze hasat edilmiş *C. sinensis* yapraklarından oksidasyon ve fermantasyona tabi tutulmadan elde edilen yeşil çayın sıcak hava veya buhar altında kurutulması işlemi, yapraklardaki renk pigmentlerini parçalayan enzimleri yok ederek sonraki işlemler sırasında çayın yeşil rengini korumasını sağlar. Bu işlemler sırasında, sağlık üzerine faydalı etkileri bilinen ve yeşil çayın ana bileşenleri olan polifenoller (kateşinler) korunmuş olur. Yeşil çay, sırasıyla oolong çay ve ardından siyah çaya fermente edildiğinde, ana bileşeni oluşturan kateşinler, bu çaylara aromalarını veren çeşitli bileşiklere dönüşür, böylece bu çaylar yeşil çaydan farklı biyolojik aktiviteler gösterir. Fermantasyon sırasında kateşinler polifenol oksidaz ile oksidasyona uğrayarak siyah çayın tipik organoleptik özelliklerinden (tadı ve

rengi) sorumlu olduğu düşünülen theaflavinler ve thearubiginlere dönüşür. Theaflavinler ve thearubiginler monomerik flavanol ünitelerinden sentezlenen oligomerik polifenolik bileşiklerdir ve yeşil çayda bulunmazlar (Mazzanti ve ark., 2015).

Yeşil çayın bileşen çeşitliliği çok fazladır, başlıca kateşinler [epigallokateşin gallat (EGCG), epikateşin gallat (ECG), epigallokateşin (EGC), epikateşin (EC)] olmak üzere, flavonoidler (kemferol, kersetin, mirisetin), alkaloidler (kafein, teofilin, teobromin), aminoasitler (teanin), saponinler ve tanenleri içerirler (Palacio Sánchez ve ark., 2013). Yeşil çayın ana aktif bileşeni olan EGCG en yüksek antioksidan potansiyele sahip olduğundan biyolojik olarak en aktif madde olarak kabul edilir (Kelleci ve ark., 2013).

Yeşil çayın hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikanser, antiobezite, antidiyabetik, antibakteriyel, antiviral ve antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Sugiyama ve ark., 1998; Sabu ve ark., 2002; Mandel ve ark., 2005; Khan ve ark., 2010; Rains ve ark., 2011; Suzuki ve ark., 2012). Günümüzde, en yaygın şekilde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak ve kilo kaybı için, çayı (infüzyonu halinde) veya ekstraları (kapsül veya tablet halinde) halinde kullanılmaktadır (Mazzanti ve ark., 2015). Yeşil çay tüketiminin sağlık üzerine potansiyel faydaları kısmen içerdiği ana bileşenler olan polifenollerin antioksidan özelliklerine, özellikle de EGCG'ye bağlanmıştır (Arzenton ve ark., 2014). EGCG, yeşil çayın hem yararlı etkilerinden hem de yan etkilerinden sorumlu bulunan ana kateşindir (Palacio Sánchez ve ark., 2013; Hu ve ark., 2018). Yeşil çayın en önemli yan etkilerinin özellikle aç karnına tüketimi ile meydana gelen gastrointestinal bozukluklar (çoğunlukla mide bulantısı, karın ağrısı, diyare ve hazımsızlık gibi dispeptik şikayetler) ve hepatotoksisite olduğu bildirilmiştir (Bedrood ve ark., 2018). Ayrıca, kafein içeriğine atfedilen anksiyete, sinirlilik ve uykusuzluk gibi yan etkileri de bulunmaktadır (Hu ve ark., 2018). Yeşil çay tüketiminin meydana getirdiği hepatotoksisitenin karaciğer enzimlerinin değişmesinden karaciğer nakli gerektiren akut karaciğer yetmezliğine kadar gidebildiği bildirilmiştir (Palacio Sánchez ve ark., 2013). Bu derlemede, yeşil çayın kullanımına bağlı olarak gelişen hepatotoksisite riskinin literatürde yer alan klinik vakalar incelenerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, yeşil çayın içecek olarak veya ekstresi şeklinde (kapsül veya tablet halinde) kullanımı ile meydana gelen hepatotoksisite vakaları yanında, yeşil çay ekstresi içeren ve piyasadan çekilen yeşil çay ürünlerinin neden olduğu hepatotoksisite vakaları ve yeşil çay içeren çok bileşenli bitkisel karışım ürünlerinin ne-

den olduğu hepatotoksisite vakaları bilimsel literatür taraması yapılarak araştırılmış ve vakalar kullanım şekline göre sınıflandırılarak incelenmiştir.

### Yeşil çayın içecek şeklinde kullanımı ile meydana gelen hepatotoksisite vakaları

Yeşil çay yapraklarından infüzyon yolu ile hazırlanan çeşitli içecekler dünya üzerinde oldukça fazla tüketilmektedir (Coimbra ve ark., 2006). Yeşil çay infüzyonlarının Asya'da güvenli bir kullanım geçmişiyle sahip olduğu ve yüksek tüketimine rağmen Japonya'daki yeşil çay infüzyonları için karaciğer toksitesine ilişkin herhangi bir uyarı oluşturulmadığının vurgulandığı bir çalışmada, yeşil çayın infüzyonu şeklinde EGCG alımının, maksimum 734 mg EGCG/kişi/gün tüketimine kadar güvenli olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, yeşil çay ekstresi bazlı içeceklerin, geleneksel yeşil çay infüzyonları için verilen gü-

venli EGCG dozlarında tüketilebileceği bildirilmiştir (Dekant ve ark., 2017).

Yapılan klinik çalışmalarda, yeşil çayın içecek şeklinde tüketiminin karaciğer fonksiyon testlerinde [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) veya bilirubin] herhangi bir anormal değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Tablo 1). İnsanlarda görülen yan etki verilerine dayanarak, içecek formundaki çay preparatları için güvenli seviyenin 704 mg EGCG/gün olduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 2018). Ayrıca, yeşil çay infüzyonlarında kateşin içeriği demleme yollarına göre değişiklik göstermiştir (Dekant ve ark., 2017). İçecek formlarında tüketilen yeşil çay preparatlarının, katı formda bolus dozda (tek seferde yüksek doz alımı) tüketiminden daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Hu ve ark., 2018).

**Tablo 1.** Yeşil çayın içecek şeklinde kullanıldığı klinik çalışmalara ait bilgiler

Hazırlanışı	Hasta bilgisi	Kullanım sıklığı ve süresi	EGCG/gün	Karaciğer bulguları	Kaynaklar
1 fincan yeşil çay için; 2 g yeşil çay yaprağı 200 mL sıcak su (80 °C) ile 3 dakika demlenmiş ve süzül-müştür.	14 sağlıklı erkek, ortalama vücut ağırlığı 81.9 ± 3.9 kg	3x/gün 7 gün	233.4 mg	Yan etki göz-lenmedi	Panza ve ark., 2008
8 g toz yeşil çay 1 L ılık su içinde çözülmüştür.	Kronik sigara içen 20 Koreli erkek, ortalama BKİ (Beden Kitle İndeksi) 23.6 ± 3.0	Günlük 2 hafta	256 mg	Yan etki göz-lenmedi	Kim ve ark., 2006
1 fincan yeşil çay için; 1 yeşil çay poşeti, 200 mL sıcak suda 6 dakika demlenmiştir.	Diyabet riski taşıyan 65 kişi (33erkek/32kadın), ortalama BKİ 24.67 ± 3.69 (erkek) ve 25.02 ± 3.66 (kadın)	3x/gün 14 gün	704 mg	Yan etki göz-lenmedi	Toolsee ve ark., 2013
6 fincan yeşil çay	Prostat kanseri olan 34 erkek, ortalama BKİ 27.2 ± 3.8	Günlük 3-8 hafta	562 mg	Yan etki göz-lenmedi	Henning ve ark., 2015
325 mL şişe (günde 650 mL yeşil çay için; 28 g yeşil çay yaprağı 8 dakika boyunca 1 L sıcak su (70°C) ile ekstre edilmiş ve süzül-müştür.	15 fazla kilolu kişi (8 erkek/7kadın), ortalama BKİ 27.3 ± 0.9	2x/gün 6 hafta	EGCG içeriği belirtilmemiştir. Toplam kateşin içeriği: 534 mg	Yan etki göz-lenmedi	Yang ve ark., 2012
2 fincan (günlük 4 fincan yeşil çay için; 1 çay poşeti 1 fincan kaynar su içinde 10 dakika demlenmiştir.)	Metabolik sendromlu 13 obez hasta (10kadın/3erkek), ortalama BKİ 28-45 (34.6 ± 1.5)	2x/gün 8 hafta	440 mg	Yan etki göz-lenmedi	Basu ve ark., 2010
500 mL yeşil çay kateşin içeceği (ayrıca içerisinde sodyum klorür, yapay narenciye tatlandırıcısı, glukoz, eritritol ve sukraloz bulunmaktadır.)	65 obez hasta (32erkek/33kadın), ortalama BKİ 32.2 ± 0.05	1x/gün 12 hafta	214.4 mg	Yan etki göz-lenmedi	Maki ve ark., 2009
340 mL şişe (yüksek kateşinli yeşil çay, oolong çay ve oksidasyonu önlemek için 170 mg askorbik asit eklenmiş)	17 sağlıklı erkek, ortalama BKİ 24.9 ± 0.4	1x/gün 12 hafta	135 mg	Yan etki göz-lenmedi	Nagao ve ark., 2005

340 mL konserve içecek (9 g yeşil çay yaprağı 1 L distile su ile 80 °C'de 5 dakika demlenmiştir.)	Tip 2 diyabetli 23 fazla kilolu veya obez Japon hasta (15kadın/8erkek), ortalama BKİ 25.6 ± 0.8	1x/gün 12 hafta	100.3 mg	Yan etki gözlenmedi	Nagao ve ark., 2009
700 mL yeşil çay içeceği	Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması olan 12 hasta, BKİ 29.1 ± 1.8 (200 mg grup) 28.0 ± 2.0 (1080 mg grup)	1x/gün 12 hafta	EGCG içeriği belirtilmemiştir. Toplam kateşin içeriği: 200 mg veya 1080 mg	Yan etki gözlenmedi. AST ve ALT değerlerinde sınır değerine göre anlamlı azalma görüldü.	Sakata ve ark., 2013
340 mL şişe	39 sağlıklı birey, 20 erkek/19kadın, ortalama BKİ 26.43 ± 0.37	1x/gün 12 hafta	114.9 mg	Yan etki gözlenmedi	Tsuchida ve ark., 2002
a) Yüksek kateşin çayı (YK): 2.5 g çay yaprağı içeren çay poşeti 250 mL sıcak su ile demlenmiştir. b) Ekstra yüksek kateşin içeceği (EYK) : 1.25 g çay yaprağı, kateşin tozu (0.3 g) ve 0.45 g yeşil çay tozu zenginleştirilerek demlenmiştir.	139 fazla kilolu Çinli hasta, ortalama BKİ: 1) 27.1 ± 2.2, 2) 27.2 ± 2.5, 3) 26.8 ± 2.2	Çalışma 1) EYK 1x/gün (90 gün) Çalışma 2) YK 2x/gün (90 gün) Çalışma 3) EYK 2x/gün (90 gün)	EGCG içeriği belirtilmemiştir. Toplam kateşin içeriği: Çalışma 1) 458 mg Çalışma 2) 468 mg Çalışma 3) 886 mg	Yan etki gözlenmedi	Wang ve ark., 2010
340 mL konserve içecek (9 g yeşil çay yaprağı 1 L distile su ile 80 °C'de 5 dakika boyunca demlenmiştir.)	19 kilolu çocuk (14 erkek/5 kadın), ortalama BKİ 27.2 ± 0.8	1x/gün 6 ay	102.3 mg	Yan etki gözlenmedi	Matsuyama ve ark., 2008
340 mL yeşil çay kateşin içeceği	77 sağlıklı erkek, ortalama BKİ 24.8 ± 0.3	1x/gün 11-17 ay	114.9 mg	Yan etki gözlenmedi	Yoneda ve ark., 2009

Literatürde klinik çalışmalar yanında, yeşil çayın infüzyonu şeklinde tüketimine bağlı olarak da hepatotoksikite vakaları meydana geldiği görülmektedir, bu vakalardan örnekler aşağıda verilmiştir. Bu vakalarda yeşil çayın infüzyonu şeklinde tüketiminin yanı sıra hepatotoksik ilaçlar da kullanılmasına rağmen hepatotoksikite yeşil çaya atfedilmiştir.

#### Vaka 1

62 yaşında kadın hasta, iki ay önce başlayan, karın ağrısı ve mide bulantısı şikayetleri ile acil servise başvurmuştur. Hastada yapılan testler sonucunda ALT ve toplam bilirubin değerlerinin normal seviye aralığından daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Alınan anamnez ile hastanın 9 ay boyunca her gün birkaç marka yeşil çay infüzyonundan iki veya üç fincan içtiği, karın ağrısı devam ederken bu davranışı durdurduğu ve başka ilaç veya ürün kullanmadığı bilgisine ulaşılmıştır. Hastada yapılan karaciğer biyopsisi, perivenüler alanda hepatik aktinusun 3. bölgesinde hepatoselüler birleşme nekrozu göstermiştir ve bu hepatotoksikite yeşil çaya atfedilmiştir. Yeşil çay infüzyonlarının kullanımının durdurulmasından dört ay sonra karaciğer fonksiyon testleri normalize edilmiştir (Arzenton ve ark., 2014).

#### Vaka 2

42 yaşındaki kadın hasta, sarılık şikayeti ile Gastroenteroloji bölümüne başvurmuştur. Hastadan alınan anamnez ile birkaç yıldan beri hipertansiyon için 150 mg/gün irbesartan, oral kontraseptif olarak gestoden ve 17 $\alpha$ -etinilestradiol kombinasyonu aldığı ve 10 gün boyunca her gün (1 g kateşine karşılık gelen) Japon matcha yeşil çayı (mikronize suda çözünür toz *C. sinensis*) tükettiği belirlenmiştir. Hastaya yapılan biyopsi sonucunda, akut karaciğer hasarı olduğu için ilk olarak akut toksik hepatit tanısı konmuştur. Bununla birlikte, hastanın klinik özellikleri steroid tedavisinden sonra belirgin bir şekilde iyileşmiş, steroid çekilmesinden sonra hasta tekrar kötüleşerek akut toksik hasarla tetiklenen bir otoimmün hepatit tanısı konulmuştur. Östrojen ve irbesartan'ın karaciğer hasarının başlangıcı ile ilişkili olduğu, ayrıca oksidatif strese karşı özellikle duyarlı hale gelen hastanın irbesartan ve oral kontraseptif ile birlikte yeşil çayı kullanımı nedeniyle yeşil çayın otoimmün hepatiti tetiklediği sonucuna varılmıştır (Gallo ve ark., 2013).

#### Vaka 3

Yorgunluk şikayeti ile acil servise başvuran bir hastanın levotiroksin, kalsiyum ve D vitamini yanı

sıra uzun yıllardır günde 4-6 fincan yeşil çay infüzyonu tükettiği tespit edilmiştir. Yapılan biyopsi sonucunda, lenfosit ve eozinofil ile enflamatuvar sızıntı, hafif fibroz, bireysel hücrelerin nekrozu ve Kupffer hücrelerinde çoğalma tespit edilmiş, hepatotoksiste yeşil çaya atfedilmiştir (Rohde ve ark., 2011).

#### Vaka 4

76 yaşında, emekli cerrah ve yeşil çay sever bir hasta, sarılık, asteni ve kilo kaybı şikayetleri ile hastaneye başvurmuştur. Hastanın ramipril, atorvastatin, klona-zepam, asetilsalisilik asit ve dehidroepiandrosteron yanı sıra uzun yıllardır yeşil çayı infüzyonu şeklinde tükettiği tespit edilmiştir. Karaciğer histolojisinde asidofilik ve santral çöküntülerle karakterize lobüler hepatit ve portal enflamatuvar hücrelerde infiltrasyon gözlenmiş ve hastaya hepatit tanısı konmuştur. Yeşil çay tüketiminin durdurulmasından 7 ay sonra, hasta-da iyileşme gözlenmiştir (Vanstraelen ve ark., 2008).

#### Vaka 5

10 gündür devam eden sarılık ve asteni şikayetleri ile başvuran 45 yaşında erkek hastaya, nedeni bilinmeyen akut hepatit tanısı konmuştur. Hastanın 4 ay boyunca, günde 6 fincan yeşil çayı infüzyon şeklinde tükettiği tespit edilmiştir. Hastanın yeşil çay tüketimi takip sırasında durdurulmuş ve karaciğer fonksiyon testleri 2 ayda normalize edilmiştir. 6 hafta sonra,

hasta yeşil çay tüketimine yeniden başlamış ve bunu takip eden 1 ay sonunda hastanın karaciğer enzim seviyelerinde belirgin bir artış görülmüştür. Yeşil çay tüketimi yeniden durdurulmuştur. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri 2 ay içerisinde normalize edilmiş ve takip edilen yıl boyunca normal olarak kalmıştır. (Jimenez-Saenz & Martinez-Sanchez, 2006).

#### Yeşil çayın ekstre şeklinde kullanımı ile meydana gelen hepatotoksiste vakaları

Yeşil çayın ekstre şeklinde kullanımı ile meydana gelen hepatik yan etkiler, klinik çalışmalar değerlendirilerek Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu çalışmalarda, yeşil çayın neden olduğu hepatik yan etkilerin konsantrite kateşin tüketimi ile yakından ilgili olduğu, bolus dozu ve kapsül formunda verildiğinde EGCG'nin günlük 800 mg ve daha yüksek dozlarda hepatik yan etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir (Tablo 2). Bunun yanında, bir çalışmada ise, gıda takviyeleri için tolere edilebilir bir üst alım seviyesi 300 mg EGCG/gün olarak bildirilmiştir (Dekant ve ark., 2017). Ayrıca, yeşil çay ekstresinin aç karnına ve tek seferde yüksek miktarda tüketilmesinin, öğünlerle birlikte veya sonrasında gün boyunca bölünmüş dozlarda tüketilmesine kıyasla, karaciğer enzim seviyelerinde anormal değişikliklere daha erken neden olduğu belirtilmiştir (Hu ve ark., 2018).

**Tablo 2.** Yeşil çayın ekstre şeklinde kullanıldığı klinik çalışmalara ait bilgiler

Hasta Bilgisi	Tek seferde kullanım miktarı	Kullanım sıklığı, şekli ve süresi	EGCG/gün	Karaciğer bulguları	Kaynaklar
Prostat kanseri olan 24 erkek hasta, BKİ ortalama 26.9 ± 3.4	4 kapsül (800 mg EGCG)	1x/gün Yemekle birlikte (her sabah) 3-6 hafta	800 mg	Hafif ALT yükselmesi (%4)	Nguyen ve ark., 2012
71 fazla kilolu veya obez kadın, BKİ 27,2-31,8	1 veya 2 kapsül (200 mg veya 400 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 2 ay	800 mg (en yüksek doz)	Normal sınırlarda hafif, anlamlı ALT yükselmesi	Wu ve ark., 2012
Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazisi olan 41 kadın, vücut ağırlığı 40-121 kg	4 kapsül (800 mg EGCG)	1x/gün Yemekle birlikte 4 ay	800 mg	4 hastada AST yükselmesi ve 1 hastada ciddi olmak üzere 5 hastada ALT yükselmesi	Garcia ve ark., 2014
Kronik lenfositik lösemili 42 hasta,	5 veya 10 kapsül (1000 mg veya 2000 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	7 gün 2000 mg daha sonra 4000 mg	13 hastada hafif, 6 hastada orta ve 1 hastada ciddi transaminet	Shanafelt ve ark., 2013
Barrett özofagusu olan 33 hasta (10 kadın/23 erkek)	1 veya 3 kapsül (200, 400 veya 600 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	1200 mg	Çalışma, yan etkiler nedeniyle erken sonlanmıştır 2 hastada kalıcı hafif ALT yükselmesi (1200 mg grubunda)	Joe ve ark., 2015

Meme kanseri olan 30 kadın, BKİ 21.1-40.7	2 veya 4 kapsül (400, 600 veya 800 mg)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	1600 mg	2 hastada hafif transaminite, 1 hastada ciddi ALT yükselmesi, hafif alkalen fosfataz yükselmesi	Crew ve ark., 2012
Multipl sklerozu olan 7 hasta (5kadın/2erkek),	2 kapsül (400 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 1 yıl	800 mg	Çalışma, yan etkiler nedeniyle erken sonlanmıştır. 4 hastada hafif seviyede anormal karaciğer enzimi, 1 hastada çok ciddi seviyede anormal karaciğer fonksiyonu	Lovera ve ark., 2015
27 sağlıklı erkek	1 kapsül (200 mg, 400 mg veya 800 mg EGCG)	1x/gün Aç 10 gün	800 mg (en yüksek doz)	800 mg grubunda 1 hastada hafif ve geri dönüşümlü ALT yükselmesi	Ullmann ve ark., 2004
39 obez kadın	1 kapsül yeşil çay ekstresi	3x/gün Yemekten 30 dakika sonra 12 hafta	856.8 mg	Normal sınırlarda, anlamlı ALT yükselmesi	Chen ve ark., 2016
Aşırı kilolu 70 hasta (7 erkek/63 kadın), BKİ 25-32	2 kapsül [her bir kapsül 375 mg, % 25 kateşinle (EGCG) standardize edilmiş % 80 etanolü kuru ekstre]	2x/gün Belirtilmemiş 12 hafta	1080 mg	1 hastada transaminaz yükselmesi	Chantre ve Lairon, 2002
538 menopoz sonrası meme kanseri için risk altında olan kadın (meme yoğunluğuna bağlı olarak), ortalama BKİ 25.2 ± 3.7	2 kapsül [her bir kapsül 375 mg, % 25 EGCG ile standardize edilmiş % 80 etanolü kuru ekstre]	2x/gün Yemekle birlikte 1 yıl	843 mg	Tedavi grubunda 53 hastada ALT yükselmesi insidansı: 39 hafif, 7 orta, 6 ciddi ve 1 çok ciddi ALT yükselmesi	Dostal ve ark., 2015
Servikal lezyonlu 10 kadın hasta	1 kapsül (200 mg EGCG)	1x/gün Belirtilmemiş 12 hafta	200 mg	4. haftadan sonra meydana gelen geçici anormal karaciğer fonksiyonu, tedaviye devam edilmesinin ardından 8. ve 12. haftalarda normale dönmüştür	Ahn ve ark., 2003

Klinik çalışmalarda, yeşil çay ekstralarının yüksek dozda tüketilmesi sonucu meydana gelen hepatotoksikite karaciğer enzimlerinin düzeylerindeki değişiklikler şeklinde tespit edilirken (Tablo 2), aşağıda verilen bir vakada görüldüğü gibi karaciğer nakline kadar gidebilen, akut karaciğer yetmezliği tablosuna kadar değişkenlik göstermiştir (Molinari ve ark., 2006).

#### Vaka

6 aydır yeşil çay ekstresi (720 mg ekstre/gün) tüketen bir hasta, ani karın ağrısı ve sarılık şikayetleri ile acil servise başvurmuştur. Hastadan alınan anamnezde, hastanın 3 ayda bir kontrasepsiyon amacıyla uygulanan progesteron dışında başka bir ilaç vb. kullanmadığı, hepatit A ve B aşılarının olduğu tespit edilmiştir. Hastada yapılan ilk tetkiklerde direkt bilirubin, total bilirubin, GGT ve protrombin zamanı değerlerinin normal seviye aralığından daha yüksek, AST ve ALT değerlerinin normal seviye aralığından daha düşük olduğu gözlenmiştir. Hastaya yapılan biyopsi ile hepatoselüler nekroz ve bol miktarda eozinofil içeren karışık enflamatuvar sızma tespit edilmiştir. Hastada karaciğer yetmezliği gelişmiş ve karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, has-

tada gelişen bu durumun yeşil çay ekstresi nedeniyle olduğu bildirilmiştir (Molinari ve ark., 2006).

#### Yeşil çay ekstresi içeren ve piyasadan çekilen yeşil çay ürünlerinin neden olduğu hepatotoksikite vakaları Exolise® kullanımı ile meydana gelen hepatotoksikite vakaları

Exolise® (Standardize yeşil çay ekstresi AR25) kilo verme amacıyla kullanılmış, sulu-alkollü yeşil çay ekstresi içeren (%25 standardize kateşin) bir üründür. Nisan 2003'te, Fransız ve İspanyol yetkililer tarafından, 13 vakada (9 vaka Fransa, 4 vaka İspanya'da) yüksek karaciğer enzimlerine neden olduğu şüphesiyle piyasa izni askıya alınmıştır (Gloro ve ark., 2005; Tablo 3). Bu ürünün 2-5 kapsül/gün dozda kullanımı ile karaciğer hasarının başlaması, 9 gün- 5 ay arasında değişmiştir. 13 hastanın 12'sinde, Exolise®'in kesilmesinden sonra sorun çözülmüştür (Sarma ve ark., 2008). 6 hafta boyunca, günde 4 kapsül Exolise® tüketen 49 yaşındaki bir kadın hastada ise, meydana gelen sitolitik hepatit, ürünün kesilmesinden sonraki süreçte karaciğer yetmezliğine kadar ilerlemiştir. Hastanın Exolise® ile birlikte diğer ilaçlarını ve düzenli alkol alımını sürdürdüğü tespit edilmiştir (Gloro ve ark., 2005).

**Tablo 3.** Exolise® kullanımı ile meydana gelen karaciğer hasarı vakaları

Hasta bilgisi	Günlük Exolise® kullanım miktarı	Kullanım süresi	Sonuç	Kaynak
50 yaşında kadın hasta	4 kapsül	41 gün	İyileşme (2 ay)	Seddik ve ark., 2001
46 yaşında kadın hasta	4 kapsül	81 gün	İyileşme (15 gün)	Vial ve ark., 2003
47 yaşında hashimoto tiroidi olan kadın hasta	5 kapsül	5 ay	İyileşme (15 gün)	Kantelip ve ark., 2003
39 yaşında hepatik adenomu olan kadın hasta	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İyileşme (2 ay)	Kantelip ve ark., 2003
27 yaşında kadın hasta	4 kapsül	31 gün	İyileşme (28 gün)	Kantelip ve ark., 2003
46 yaşında kadın hasta	3 kapsül	1 ay, daha sonra 18 gün	İyileşme (2 ay)	Kantelip ve ark., 2003
50 yaşında kadın hasta	Bilinmiyor	1 ay	İyileşme (2 ay)	Kantelip ve ark., 2003
42 yaşında parasetamol kullanımı olan kadın hasta	4 kapsül	3 ay	İyileşme (3 ay)	Kantelip ve ark., 2003
32 yaşında erkek hasta	Bilinmiyor	3 ay	Bilinmiyor	Kantelip ve ark., 2003
69 yaşında kadın hasta	2 kapsül	23 gün	Bilinmiyor	Kantelip ve ark., 2003
35 yaşında kadın hasta	2 kapsül	35 gün	İyileşme (2 ay)	Pedros ve ark., 2003
29 yaşında kadın hasta	4 kapsül	1.5 ay	Bilinmiyor	Pedros ve ark., 2003
48 yaşında alkol kullanımı olan kadın hasta	4 kapsül	6 hafta	Karaciğer nakli	Gloro ve ark., 2005

**Yeşil çay içeren çok bileşenli bitkisel karışım ürünlerinin neden olduğu hepatotoksisite vakaları**

Yeşil çay içeren çok bileşenli bitkisel karışım ürünlerinin kullanımına bağlı olarak birçok hepatotoksisite vakası bildirilmiştir. Çok bileşenli bu ürünler ile

meydana gelen hepatotoksisite, sadece yeşil çay içeren ürünlerle meydana gelen hepatotoksisiteye göre çok daha ciddi sonuçlara neden olmuştur. Bu ürünlerle hepatotoksisite çok daha kısa sürede meydana gelmiştir (Tablo 4) (Mazzanti ve ark., 2015).

**Tablo 4.** Çok bileşenli yeşil çay içeren bitkisel karışım ürünlerinin meydana getirdiği hepatotoksisite vakaları

Ürün içeriği	Kullanım süresi	Kullanılan diğer ilaçlar	Şikayetler	Sonuç	Kaynak
Yeşil çay ekstresi, <i>Rhodiola rosea</i> , <i>Vitex agnus-castus</i> , <i>Juniperus communis</i> , <i>Glycine max</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Polygonum cuspidatum</i> , <i>Fucus vesiculosus</i> , <i>Taraxacum officinale</i> , <i>Ilex paraguariensis</i> , <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> , L-teanin, kafein, D, K, B <sub>6</sub> ve B <sub>12</sub> vitamini, folat, kalsiyum	14 gün	Metoprolol	Kusma Sarılık	Karaciğer nakli	Whitsett ve ark., 2014
Yeşil çay ekstresi, kafein, sardunya çiçeği, kakao tozu, krom, spirulina, B <sub>6</sub> vitamini	14 gün	Sertralin Noretindron asetat ve etinil östradiol	Sarılık Yorgunluk	Karaciğer nakli	Cruz ve ark., 2014
Yeşil çay ekstresi, üzüm çekirdeği, taurin, çinko glukonat	30 gün	-	Yorgunluk	Kolestaz	Fernández ve ark., 2014
Yeşil çay, kafein, kutsal fesleğen, şizandra üzümü, mate, sibirya ginsengi, ginseng, yaban mersini, <i>Vaccinium angustifolium</i> , kara mürver, üzüm, nar	60 gün	Peynir altı suyu proteini GNC Mega Men® Sport Nopal® (Cactus)	Sarılık	Kolestaz	Patel ve ark., 2013

Yeşil çay ekstresi, <i>Rhodiola rosea</i> , <i>Vitex agnus-castus</i> , <i>Juniperus communis</i> , <i>Glycine max</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Polygonum cuspidatum</i> , <i>Fucus vesiculosus</i> , <i>Taraxacum officinale</i> , <i>Ilex paraguariensis</i> , <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> , L-teanin, kafein, D, K, B <sub>6</sub> ve B <sub>12</sub> vitamini, folat, kalsiyum	90 gün	Tetrasiklin	Koyu idrar Yorgunluk	Hepatik nekroz	Weinstein ve ark., 2012
Yeşil çay, acai üzümü, mangostan, <i>Aloe vera</i> , resveratrol, kurkumin, <i>Nigella sativa</i> , yaban mersini, nar, <i>Morinda citrifolia</i> , kurt üzümü	30 gün	Levotiroksin Nifedipin	Sarılık Ateş	Hepatoselüler nekroz	Jiménez-Encarnación ve ark., 2012
Yeşil çay ekstresi, E vitamini, propiyonil-l-karnitin, usnik asit, guggulsteronlar Z ve E, c-AMP	30 gün	Somalyz® Kafein Kalsiyum Lif takviyeleri	Sarılık Yorgunluk	Karaciğer nakli	Radha Krishna ve ark., 2011
Yeşil çay ekstresi, <i>Garcinia cambogia</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , krom şelati, kitosan, kalsiyum, L-karnitin fumarat, magnezyum klorat, beyaz böbrek fasülyesi, konjuge linoleik asid	14 gün	-	Yorgunluk Bulantı Kusma Ağrı Ateş	Karaciğer nakli	McDonnell ve ark., 2009
<i>Camellia sinensis</i> , <i>Lotus arabicus</i> , <i>Citrus aurantium</i> , <i>Fraxinus excelsior</i> , <i>Betula pendula</i> , krom	21 gün	Etanersept	Karın ağrısı Bulantı Kusma İshal Ateş	Kronik hepatit	Bergman ve Schjøtt, 2009
Yeşil çay, üzüm çekirdeği polifenoller, taurin, çinko	180 gün	Parasetamol	Sarılık	İntrahepatik kolestaz	Verhelst ve ark., 2009
Yeşil çay, <i>Garcinia cambogia</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> yaprak ekstresi, guarana ekstresi, kalsiyum, krom, potasyum, glukomannan, α-lipoik asit, söğüt kabuğu ekstresi, L-karnitin, kafein	5 hafta	-	-	Transaminaz yükselmesi	Stevens ve ark., 2005
Yeşil çay, <i>Garcinia cambogia</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> yaprak ekstresi, guarana ekstresi, kalsiyum, krom polinikotinat, potasyum, glukomannan, α-lipoik asit, söğüt kabuğu ekstresi, L-karnitin, kafein	5 gün	-	-	Kolestatik hepatit	Stevens ve ark., 2005

### **Yeşil çay ekstresi içeren ve piyasadan çekilen bitkisel karışım ürünü Hydroxycut® nedenli hepatotoksisite vakaları**

Popüler bir kilo kaybı ürünü olan Hydroxycut®, hepatotoksisite raporlarına dayanarak, üretici firma tarafından Mayıs 2009'da piyasadan geri çekilmiştir. Hydroxycut® yeşil çayın (91 mg EGCG) yanı sıra *Garcinia cambogia*, *Gymnema sylvestre* yaprak ekstresi, guarana ekstresi, kalsiyum, krom polinikotinat, potasyum, glukomannan, α-lipoik asit, söğüt kabuğu ekstresi, L-karnitin ve kafein içermektedir (Sarma ve ark., 2008). İncelenen 17 hastanın, üretici tarafından önerilen dozlarda Hydroxycut® aldığı tespit edilmiştir. Hastaların genellikle sarılık, yorgunluk, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile kliniğe başvurduğu tespit edilmiştir. Hastaların çoğunda, hepatoselüler hasar gözlenmiştir (Tablo 4). 3 hastada karaciğer yetmezliği meydana gelmiş ve karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir (Fong ve ark., 2010). Hepatotoksisiteden sorumlu toksik bileşen kesin olarak bildirilmemekle birlikte, *Camellia sinensis*'in sorumlu olabileceği açıklanmıştır (Fong ve ark., 2010; Stevens ve ark., 2005).

### **SONUÇ**

Yüzyıllardır dünyada farklı kültürler tarafından içecek olarak tüketilen yeşil çay, günümüzde bu kullanımına ek olarak sağlık üzerine yararları nedeniyle de geniş oranda tüketilmektedir. Yeşil çay başlıca kilo kaybı, antioksidan özelliğinden dolayı kalp hastalıklarından korunmak, tümör oluşumunu önlemek ve tedaviye destek sağlamak, kabızlığı gidermek, saç dökülmesini durdurmak ve enerji artırmak gibi farklı etkileri için kullanılmaktadır (Verhelst ve ark., 2009; Weinstein ve ark., 2012; Fernández ve ark., 2014).

Karaciğer birçok ilaç ve kimyasal ajanın metabolizması için temel organ olduğu için, sıklıkla karaciğer toksisitesi meydana gelebilmektedir. Kimyasal bileşiklerin yanı sıra pirolizidin alkaloidlerini taşıyan bazı bitkilerin de hepatotoksisite meydana getirdiği gösterilmiştir (Şener & Ergun, 1986). Literatür taramaları sonucunda yeşil çay tüketiminin hepatotoksisite meydana getirdiği vakalar tespit edilmiştir. Bu derlemede, incelediğimiz yeşil çay kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişen vakalarda, yeşil çayın çoğunlukla kilo kaybı amacıyla kullanıldığı görülmüştür (Stevens ve ark.,

2005; Molinari ve ark., 2006; Bergman ve ark., 2009; McDonnell ve ark., 2009; Radha Krishna ve ark., 2011; Patel ve ark., 2013; Cruz ve ark., 2014; Whitsett ve ark., 2014). Bu vakalarda, yeşil çay tüketimine bağlı geliştiği bildirilen hepatotoksisite, yeşil çayın EGCG bileşeni ile ilişkilendirilmiştir (Arzenton ve ark., 2014; Dekant ve ark., 2017; Hu ve ark., 2018).

Bulgular, yeşil çayın hepatik yan etkilerinin kullanım dozu, dozaj formu ve kullanım koşullarına bağlı olduğunu göstermiştir (Tablo 2-4). Yeşil çay infüzyonunun, kalite endişeleri ve diğer risk faktörlerinin mevcut olmaması koşuluyla, normal miktarda (1-2 bardak/gün) bir içecek olarak tüketiminin güvenli olabileceği görülmüştür (Tablo 1). Ekstre gibi yeşil çay türevleri kullanıldığında, preparatın türüne ve aktif bileşenlerin dozuna bağlı olarak güvenlik endişeleri artabilmektedir. Kilo kaybı ve spor takviyesi amacıyla kullanılmak üzere piyasada bulunan yüksek konsantrasyonlarda yeşil çay ekstresi içeren (bazı ekstrelerde EGCG içeriği %95'e kadar çıkabilmektedir) yeşil çay preparatlarının "yeşil çay" olarak adlandırılmayacağı, saf bir maddeye yakın olduğu ve bu nedenle uzun süre kullanımının güvenilir olmadığı bildirilmiştir (Ernst ve ark., 1998; Mazzanti ve ark., 2015). İncelediğimiz çalışmaların sonuçlarına göre, yeşil çayın aç karnına, uzun süre (2 aydan fazla) ve yüksek dozda (3-4 fincan/gün üzerinde) tüketiminden kaçınılmalıdır (Tablo 2-4). Yeşil çayın içecek formunda tüketimi, katı formda (ekstre halinde) yüksek dozda tüketiminden daha iyi tolere edildiği için (Tablo 1), infüzyonu veya ekstre bazlı içecekleri şeklinde tercih edilmelidir.

Bu çalışmada incelenen vakalarda, yeşil çay tüketiminin neden olduğu karaciğer hasarı, sıklıkla ALT yükselmesi ile hepatosellüler tipte meydana gelmiştir (Tablo 2 ve 4). İncelen vakalarda, hastaların acil servise sıklıkla sarılık, karın ağrısı ve yorgunluk şikayetleri ile başvurduğu tespit edilmiştir (Vaka 1-5; Tablo 4). Yeşil çay tüketimine bağlı olarak meydana gelen yüksek karaciğer enzim seviyelerinin, yeşil çay tüketiminin sonlandırılması sonucu normale döndüğü vakalar tespit edilmiştir (Arzenton ve ark., 2014; Jimenez-Saenz & Martinez-Sanchez, 2006). Enzim seviyelerinin değişmesinin yanı sıra karaciğer yetmezliği meydana gelen ileri vakalar da bulunmaktadır (Gloro ve ark., 2005; Molinari ve ark., 2006; McDonnell ve ark., 2009; Radha Krishna ve ark., 2011; Cruz ve ark., 2014; Whitsett ve ark., 2014). Bu vakalarda karaciğer hasarı her ne kadar yeşil çaya atfedilmişse de yeşil çay tüketimi yanında başka ilaçların da alınması, yeşil çayın diğer ilaçlarla birlikte tüketiminde tek başına tüketimine göre daha ciddi yan etkilere neden olabileceğini göstermiştir (Molinari ve ark., 2006; Radha Krishna ve ark., 2011; Cruz ve ark., 2014; Whitsett ve

ark., 2014). Yeşil çay kullanımına bağlı bildirilen bu karaciğer toksisitesi vakaları, karaciğer rahatsızlığı olan kişilerin yeşil çayı dikkatli kullanması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada, yeşil çay ekstresi içeren ve görülen yan etkiler nedeniyle piyasadan geri çekilen standardize yeşil çay ekstresi AR25'in (Exolise®) kullanımı ile meydana gelen karaciğer hasarı vakalarına da yer verilmiştir (Tablo 3). Bu ürünün kullanımı sonucu meydana gelen 13 hepatotoksisite vakasının 12'sinde, Exolise®'in kesilmesinden sonra tespit edilen yan etkilerin giderildiği tespit edilmiştir. Karaciğer nakli ile sonuçlanan tek vakada ise hastanın düzenli alkol tüketiminin bulunması dikkat çekicidir.

Yeşil çay içeren çok bileşenli bitkisel karışım ürünlerinde, tanımlanmış hepatotoksisitenin nedeni başka şekilde açıklanamadığında, hepatotoksisite yeşil çaya atfedilmiştir (Tablo 4). Karışım halinde bulunan bu ürünlerin hepatotoksisitesine atıfta bulunulurken, bileşimindeki diğer maddelerin de hepatotoksisite risklerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Karışım halinde bulunan ürünlerin güvenilirliğinin, ekstre etme ve hazırlama yöntemlerinden etkilenebileceği, ayrıca bileşenler arasında etkileşim olabileceği ve bu etkileşimin yan etkilere yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta bilinci, bitkisel ürünlerle toksisitenin önlenmesi ve erken tanımlanmasında merkezi bir öneme sahiptir. Hastalar, sağlık uzmanlarının gözetimi altında bitkisel ve diyet takviyeleri kullanmaya teşvik edilmelidir. Hastaların bitkisel ürün tüketimi sorgulanmalı, olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve mümkün olan en kısa sürede yan etkileri bildirmeleri teşvik edilmelidir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

#### KAYNAKLAR

- Ahn, W.S., Yoo, J., Huh, S.W., Kim, C.K., Lee, J.M., Namkoong, S.E., ... & Lee, I.P. (2003). Protective effects of green tea extracts (Polyphenon E® and EGCG) on human cervical lesions, *European Journal of Cancer Prevention*, 12(5), 383-390. doi: 10.1097/01.cej.0000090186.08740.82
- Arzenton, E., Magro, L., Paon, V., Capra, F., Apostoli, P., Guzzo, F., ... & Leone, R. (2014). Acute hepatitis caused by green tea infusion: A case report, *Advances in Pharmacoeconomics & Drug Safety*, 3(170), 2167-1052. doi: 10.4172/2167-1052.1000170

- Basu, A., Sanchez, K., Leyva, M. J., Wu, M., Betts, N. M., Aston, C. E., & Lyons, T. J. (2010). Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *Journal of the American College of Nutrition*, 29(1), 31-40. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719814>
- Bedrood, Z., Rameshrad, M., & Hosseinzadeh, H. (2018). Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): A review, *Phytotherapy Research*, 32(7), 1163-1180. <https://doi.org/10.1002/ptr.6063>
- Bergman, J., & Schjøtt, J. (2009). Hepatitis caused by Lotus-f3?, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 104(5), 414-416. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00385>
- Chantre, P., & Lairon, D. (2002). Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise®) and its activity for the treatment of obesity, *Phytomedicine*, 9(1), 3-8. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00078>
- Chen, I. J., Liu, C. Y., Chiu, J. P., & Hsu, C. H. (2016). Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Clinical Nutrition*, 35(3), 592-599. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.003>
- Coimbra, S., Castro, E., Rocha-Pereira, P., Rebelo, I., Rocha, S., & Santos-Silva, A. (2006). The effect of green tea in oxidative stress, *Clinical Nutrition*, 25(5), 790-796. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.022>
- Crew, K. D., Brown, P., Greenlee, H., Bevers, T. B., Arun, B., Hudis, C., ... & Cornelison, T. L. (2012). Phase IB randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation study of Polyphenon E® in women with hormone receptor-negative breast cancer, *Cancer Prevention research*, 5(9), 1144-1154. doi: 10.1158/1940-6207
- Cruz, A. C. D., Patel, T., Maynard, E., Shah, M., Lee, E. Y., & Angulo, P. (2014). Mo1814 fulminant liver failure secondary to “saba appetite control and energy” weight loss supplement, *Gastroenterology*, 146(5), 1002. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)63644-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)63644-1)
- Dekant, W., Fujii, K., Shibata, E., Morita, O., & Shimotoyodome, A. (2017). Safety assessment of green tea based beverages and dried green tea extracts as nutritional supplements, *Toxicology Letters*, 277, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.008>
- Dostal, A. M., Samavat, H., Bedell, S., Torkelson, C., Wang, R., Swenson, K., ... & Kurzer, M. S. (2015). The safety of green tea extract supplementation in postmenopausal women at risk for breast cancer: Results of the Minnesota Green Tea Trial, *Food and Chemical Toxicology*, 83, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.019>
- Ernst, E., De Smet, P. A. G. M., Shaw, D., & Murray, V. (1998). Traditional remedies and the “test of time”, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(2), 99-100. <https://doi.org/10.1007/s002280050428>
- Fernández, J., Navascués, C., Albines, G., Franco, L., Pipa, M., & Rodríguez, M. (2014). Three cases of liver toxicity with a dietary supplement intended to stop hair loss, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 106(8). doi: 1130-0108/2014/106/8/552-555
- Fong, T. L., Klontz, K. C., Canas-Coto, A., Casper, S. J., Durazo, F. A., Davern II, T. J., ... & Seeff, L. B. (2010). Hepatotoxicity due to Hydroxycut®: A case series, *The American Journal of Gastroenterology*, 105(7), 1561. doi: 10.1038/ajg.2010.5
- Gallo, E., Maggini, V., Berardi, M., Pugi, A., Notaro, R., Talini, G., ... & Annesse, V. (2013). Is green tea a potential trigger for autoimmune hepatitis?, *Phytomedicine*, 20(13), 1186-1189. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.07.004>
- Garcia, F. A., Cornelison, T., Nuño, T., Greenspan, D. L., Byron, J. W., Hsu, C. H., ... & Chow, H. H. S. (2014). Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon E® in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecologic Oncology*, 132(2), 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.034>
- Gloro, R., Hourmand-Ollivier, I., Mosquet, B., Mosquet, L., Rousselot, P., Salamé, E., ... & Dao, T. (2005). Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 17(10), 1135-1137.
- Henning, S. M., Wang, P., Said, J. W., Huang, M., Grogan, T., Elashoff, D., ... & Aronson, W. J. (2015). Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy, *The Prostate*, 75(5), 550-559. <https://doi.org/10.1002/pros.22943>

- Hu, J., Webster, D., Cao, J., & Shao, A. (2018). The safety of green tea and green tea extract consumption in adults—Results of a systematic review, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 412-433. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.03.019>
- Jiménez-Encarnación, E., Ríos, G., Muñoz-Mirabal, A., & Vilá, L. M. (2012). Euforia-induced acute hepatitis in a patient with scleroderma, *Case Reports*, 2012, bcr2012006907. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-006907>
- Jimenez-Saenz, M., & del Carmen Martinez-Sanchez, M. (2006). Acute hepatitis associated with the use of green tea infusions, *Journal of Hepatology*, 44(3), 616-617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.041>
- Joe, A. K., Schnoll-Sussman, F., Bresalier, R. S., Abrams, J. A., Hibshoosh, H., Cheung, K., ... & Lee, J. J. (2015). Phase Ib randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation study of Polyphenon E<sup>®</sup> in patients with Barrett's esophagus, *Cancer Prevention Research*, 8(12), 1131-1137. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0274-T
- Kantelip, J. P., & Laroche, D. (2003). Green tea and liver disorders, *National Drug Surveillance survey submitted to the Technical Committee. Besancon: Besancon regional drug surveillance centre, Feb, 11*.
- Karori, S. M., Wachira, F. N., Wanyoko, J. K., Ngure, R. M. (2007). Antioxidant capacity of different types of tea products, *African Journal of Biotechnology*, 6 (19), 2287-2296. <http://www.academicjournals.org/AJB>
- Kelleci, F., Sipahi, H., Charehsaz, M., & Aydın, A. (2013). Yeşil çay ve ilaç etkileşimleri, *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 2(2), 85-92. <https://www.turkiyeklinikleri.com/>
- Khan, N., & Mukhtar, H. (2010). Cancer and metastasis: Prevention and treatment by green tea, *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(3), 435-445. doi: 10.1007/s10555-010-9236-1
- Kim, W., Jeong, M. H., Cho, S. H., Yun, J. H., Chae, H. J., Ahn, Y. K., ... & Kang, J. C. (2006). Effect of green tea consumption on endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in chronic smokers, *Circulation Journal*, 70(8), 1052-1057. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1052>
- Lovera, J., Ramos, A., Devier, D., Garrison, V., Kovner, B., Reza, T., ... & Bourdette, D. (2015). Polyphenon E<sup>®</sup>, non-futile at neuroprotection in multiple sclerosis but unpredictably hepatotoxic: Phase I single group and phase II randomized placebo-controlled studies, *Journal of the Neurological Sciences*, 358(1-2), 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.006>
- Maki, K. C., Reeves, M. S., Farmer, M., Yasunaga, K., Matsuo, N., Katsuragi, Y., ... & Blumberg, J. B. (2009). Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults, *The Journal of Nutrition*, 139(2), 264-270. <https://doi.org/10.3945/jn.108.098293>
- Mandel, S. A., Avramovich-Tirosh, Y., Reznichenko, L., Zheng, H., Weinreb, O., Amit, T., & Youdim, M. B. (2005). Multifunctional activities of green tea catechins in neuroprotection, *Neurosignals*, 14(1-2), 46-60. <https://doi.org/10.1159/000085385>
- Matsuyama, T., Tanaka, Y., Kamimaki, I., Nagao, T., & Tokimitsu, I. (2008). Catechin safely improved higher levels of fatness, blood pressure, and cholesterol in children, *Obesity*, 16(6), 1338-1348. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.60>
- Mazzanti, G., Di Sotto, A., & Vitalone, A. (2015). Hepatotoxicity of green tea: An update, *Archives of Toxicology*, 89(8), 1175-1191. doi: 10.1007/s00204-015-1521-x
- McDonnell, W. M., Bhattacharya, R., & Halldorson, J. B. (2009). Fulminant hepatic failure after use of the herbal weight-loss supplement Exilis<sup>®</sup>, *Annals of Internal Medicine*, 151(9), 673-674. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00021>
- Molinari, M., Watt, K. D., Kruszyna, T., Nelson, R., Walsh, M., Huang, W. Y., ... & Peltekian, K. (2006). Acute liver failure induced by green tea extracts: Case report and review of the literature, *Liver Transplantation*, 12(12), 1892-1895. <https://doi.org/10.1002/lt.21021>
- Nagao, T., Komine, Y., Soga, S., Meguro, S., Hase, T., Tanaka, Y., & Tokimitsu, I. (2005). Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 122-129. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.122>
- Nagao, T., Meguro, S., Hase, T., Otsuka, K., Komikado, M., Tokimitsu, I., ... & Yamamoto, K. (2009). A catechin-rich beverage improves obesity and blood glucose control in patients with type 2 diabetes, *Obesity*, 17(2), 310-317. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.505>
- Nguyen, M. M., Ahmann, F. R., Nagle, R. B., Hsu, C. H., Tangrea, J. A., Parnes, H. L., ... & Chow, H. S. (2012). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: Evaluation of potential chemopreventive activities, *Cancer Prevention Research*, 5(2), 290-298. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0306

- Palacio Sánchez, E., Ribero Vargas, M. E., & Restrepo Gutiérrez, J. C. (2013). Hepatotoxicity due to green tea consumption (*Camellia sinensis*): A review, *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 28(1), 46-52.
- Panza, V. S. P., Wazlawik, E., Schütz, G. R., Comin, L., Hecht, K. C., & da Silva, E. L. (2008). Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men, *Nutrition*, 24(5), 433-442. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.01.009>
- Patel, S. S., Beer, S., Kearney, D. L., Phillips, G., & Carter, B. A. (2013). Green tea extract: A potential cause of acute liver failure, *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(31), 5174. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5174
- Pedros, C., Cereza, G., Garcia, N., & Laporte, J. R. (2003). Liver toxicity of *Camellia sinensis* dried etanolic extract, *Medicina Clinica*, 121(15), 598. doi: 10.1016/s0025-7753(03)74026-3
- Radha Krishna, Y., Mittal, V., Grewal, P., Fiel, M. I., & Schiano, T. (2011). Acute liver failure caused by 'Fat Burners' and dietary supplements: A case report and literature review, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(3), 157-160. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/174978>
- Rains, T. M., Agarwal, S., & Maki, K. C. (2011). Anti-obesity effects of green tea catechins: A mechanistic review, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.06.006>
- Rohde, J., Jacobsen, C., & Kromann-Andersen, H. (2011). Toxic hepatitis triggered by green tea, *Ugeskrift for Laeger*, 173(3), 205-206.
- Rusak, G., Komes, D., Likić, S., Horžić, D., & Kovač, M. (2008). Phenolic content and antioxidative capacity of green and white tea extracts depending on extraction conditions and the solvent used, *Food Chemistry*, 110(4), 852-858. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.072>
- Sabu, M. C., Smitha, K., & Kuttan, R. (2002). Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes, *Journal of Ethnopharmacology*, 83(1-2), 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00217-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00217-9)
- Sakata, R., Nakamura, T., Torimura, T., Ueno, T., & Sata, M. (2013). Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A double-blind placebo-controlled study, *International Journal of Molecular Medicine*, 32(5), 989-994. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1503>
- Sarma, D. N., Barrett, M. L., Chavez, M. L., Gardiner, P., Ko, R., Mahady, G. B., ... & Dog, T. L. (2008). Safety of green tea extracts, *Drug Safety*, 31(6), 469-484. doi: 10.2165/00002018-200831060-00003
- Seddik, M., Lucidarme, D., Creusy, C., & Filoche, B. (2001). Is Exolise® hepatotoxic?, *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 25(8-9), 834. doi: GCB-08-2001-25-8-9-0399-8320-101019-ART24
- Shanafelt, T. D., Call, T. G., Zent, C. S., Leis, J. F., LaPlant, B., Bowen, D. A., ... & Lee, M. J. (2013). Phase 2 trial of daily, oral Polyphenon E in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia, *Cancer*, 119(2), 363-370. <https://doi.org/10.1002/cncr.27719>
- Stevens, T., Qadri, A., & Zein, N. N. (2005). Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement Hydroxycut®, *Annals of Internal Medicine*, 142(6), 477. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00026
- Sugiyama, K., He, P., Wada, S., Tamaki, F., & Saeki, S. (1998). Green tea suppresses D-galactosamine-induced liver injury in rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 62(3), 609-611. <https://doi.org/10.1271/bbb.62.609>
- Suzuki, Y., Miyoshi, N., & Isemura, M. (2012). Health-promoting effects of green tea, *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 88(3), 88-101. <https://doi.org/10.2183/pjab.88.88>
- Şener, B., & Ergun, F. (1986). Hepatotoksinler ve bitkilerde bulunan antihepatotoksik bileşikler, *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(226), 236. <http://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum11/Issue4/2.pdf>
- Toolsee, N. A., Aruoma, O. I., Gunness, T. K., Kowlessur, S., Dambala, V., Murad, F., ... & Bourdon, E. (2013). Effectiveness of green tea in a randomized human cohort: Relevance to diabetes and its complications, *BioMed Research International*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/412379>
- Tsuchida, T., Itakura, H., Nakamura, H. (2002). Reduction of body fat in humans by long-term ingestion of catechins, *Progress in Medicine*, 22(9), 2189-2203.
- Ullmann, Haller, Decourt, Girault, Spitzer, & Weber. (2004). Plasma-kinetic characteristics of purified and isolated green tea catechin epigallocatechin gallate (EGCG) after 10 days repeated dosing in healthy volunteers, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 74(4), 269-278. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.4.269>

- Vanstraelen, S., Rahier, J., & Geubel, A. P. (2008). Jaundice as a misadventure of a green tea (*Camellia sinensis*) lover: A case report, *Acta Gastro-enterologica Belgica*, 71(4), 409-412.
- Verhelst, X., Burvenich, P., Van, D. S., Gabriel, C., Lotens, M., & Baert, D. (2009). Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia sinensis*), *Acta Gastro-enterologica Belgica*, 72(2), 262-264.
- Vial, T., Bernard, G., Lewden, B., Dumortier, J., & Descotes, J. (2003). Acute hepatitis due to Exolise®, a *Camellia sinensis*-derived drug, *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 27(12), 1166. doi: GCB-12-2003-27-12-0399-8320-101019-ART19
- Wang, H., Wen, Y., Du, Y., Yan, X., Guo, H., Rycroft, J. A., ... & Mela, D. J. (2010). Effects of catechin enriched green tea on body composition, *Obesity*, 18(4), 773-779. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.256>
- Weinstein, D. H., Twaddell, W. S., Raufman, J. P., Philosophie, B., & Mindikoglu, A. L. (2012). SlimQuick™-associated hepatotoxicity in a woman with alpha-1 antitrypsin heterozygosity, *World Journal of Hepatology*, 4(4), 154. doi: 10.4254/wjh.v4.i4.154
- Whitsett, M., Halegoua-De Marzio, D., & Rossi, S. (2014). SlimQuick™-associated hepatotoxicity resulting in fulminant liver failure and orthotopic liver transplantation, *ACG Case Reports Journal*, 1(4), 220. doi: 10.14309/crj.2014.59
- Wu, A. H., Spicer, D., Stanczyk, F. Z., Tseng, C. C., Yang, C. S., & Pike, M. C. (2012). Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol, glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women, *Cancer Prevention Research*, 5(3), 393-402. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0407
- Wu, Q. J., Dong, Q. H., Sun, W. J., Huang, Y., Wang, Q. Q., & Zhou, W. L. (2014). Discrimination of Chinese teas with different fermentation degrees by stepwise linear discriminant analysis (S-LDA) of the chemical compounds, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(38), 9336-9344. <https://doi.org/10.1021/jf5025483>
- Yang, H. Y., Yang, S. C., Chao, J. C. J., & Chen, J. R. (2012). Beneficial effects of catechin-rich green tea and inulin on the body composition of overweight adults, *British Journal of Nutrition*, 107(5), 749-754. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005095>
- Yoneda, T., Shoji, K., Takase, H., Hibi, M., Hase, T., Meguro, S., ... & Kambe, H. (2009). Effectiveness and safety of 1-year Ad Libitum® consumption of a high-catechin beverage under nutritional guidance, *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 7(4), 349-356. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0061>

