All Sciences Proceedings

1st International Conference on Scientific and Innovative Studies

April 18-20, 2023 : Konya, Turkey

ICSIS

All Sciences Proceedings
http://as-proceeding.com/

© 2023 Published by All Sciences Proceedings

https://as-proceeding.com/index.php/icsis

Pyrrolizidine Alkaloidleri İçeren Yabancı Otlar ve Etkileri

Esra Çiğnitaş[1*], Yasin Emre Kitiş [2]

[1]Bitki Sağlığı Bölümü / Batı Akdeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü, Tarım ve Orman Bakanlığı, Türkiye
[2]Bitki Koruma Bölümü / Ziraat Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

[*](esra.cignitas@tarimorman.gov.tr)

Özet – Pirolizidin alkaloidleri (PA) içeren bitkilerin, hayvanlarda ve insanlarda toksisiteye neden oldukları uzun süredir bilinmektedir. Bu alkaloidlerden bazıları için in vitro ve in vivo (hayvan) çalışmalardan elde edilen genotoksisite ve karsinojenisite verileri yayınlanmış ve PA içeren bitkisel tıbbi ürünler üzerinde yasal düzenlemeler yapılmaktadır. Son yıllarda, PA içeren bitkisel tıbbi ürünlere ek olarak, bu ilgili tıbbi ürünün yapıldığı bitkinin aslında PA içeren bitkiler bulundurmaksızın PA de içerebileceği ortaya çıkmıştır. Bu, bitkisel ürünlerin yabancı otlar ile kontaminasyonu ile açıklanmaktadır. Bu derleme makalede, PA bulunan bitki familya ve türleri, insan ve hayvanlarda PA tüketimi, PA toksisitesi ve belirtileri ayrıca Dünya'dan PA toksisitesine ait örnekler ve araştırmalar kısaca tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler – Pirolizidin Alkaloidleri- Bitkisel Tıbbi Ürünler – Kontaminasyon- Yabancı Ot-Toksisite

I. GİRİŞ

Pyrrolizidine alkaloidleri (PA), yaygın bir sekonder metabolit grubudur. Bilinen birçok alkaloid ailesi içerisinde PA'lar, insanlarda ve hayvanlarda toksik etkiler oluşturması ve farmakolojik özellikleri sebebiyle önem kazanmıştır [1]. Birçok bitki familyasında bulunan bitki türleri bu alkaloidleri taşırlar. Bu alkaloidler çeşitli gıda maddelerinde bulunduklarında insanlar ve hayvanlar için toksik etkilere sebep olurlar. Çeşitli kayıtlara göre özellikle gelişmekte olan ülkelerde salgın düzeyinde PA toksisiteleri görülmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda, sanayileşmiş ülkelerde geleneksel ilaçların kullanımının artmasıyla birlikte PA toksisiteleri meydana gelmektedir

II. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada farklı kaynaklardaki bilgiler taranarak PA alkaloidleri içeren yabancı ot türleri, bu alkaloidlerin insanlar ve hayvanlar tarafından tüketimine ilişkin literatürler, PA toksisitesi ve belirtileri ayrıca Dünya' nın farklı yerlerinde PA toksisitesi vakaları, bu vakalara neden olan bitki türleri ve sonuçta PA alkaloidleri ile ilgili önerilere yer verilmiştir.

III. BULGULAR

A. Pyrrolizidine Alkaloidleri Bulunan Yabancı Ot Türleri

PA' lar tüm çiçekli bitkilerin yaklaşık %3' ünde görülür. Şimdiye kadar PA içeriği bakımından 13 bitki familyası analiz edilmiştir. PA içeren en önemli bitki familyaları Asteraceae, Fabaceae ve Boraginaceae familyalarıdır [2]. Tablo 1 de bu familyalara ait bazı türler listelenmiştir.

Tablo 1. PA alkaloidleri bulunan bitki familya ve türleri [1],[3],[4],[5],[6],[7],[8]' den derlenmiştir.

Familya	**Tür**
	Adenostyles alliariae (Gouan) Kern
	Ageratum conyzoides L.
	Bidens pilosa L.
	Cacalia hastata L.
	Cacalia hupehensis Hand. -Mazz.
	Chromolaena odorata (L.) R. M. King & H. Rob.
	Crassocephalum crepidioides (Benth.) S. Moore
	Emilia sonchifolia (L.) DC.
	Eupatorium cannabinum L.

Asteraceae	*Eupatorium chinense* L.
	Eupatorium fortunei Turcz.
	Eupatorium japonicum Thunberg ex Murray.
	Farfugium japonicum (L.) Kitam.
	Gynura bicolor (Roxb. ex Willd.) DC.
	Gynura divaricate (L.) DC.
	Gynura japonica (Thunb.) Juel
	Gynura pseudochina (L.) DC.
	Gynura segetum
	Ligularia dentata (A.Gray) Hara
	Matricaria chamomilla L.
	Packera candidissima (Greene) W. A. Weber & Á. Löve
	Petasites hybridus (L.) PH Gaertn., B. Mey &Scherb
	Petasites japonicus (Siebold & Zucc.) Maxim.
	Petasites spurius (Retz) RCHB
	Senecio argunensis Turcz.
	Senecio integrifolius (L.) Clairv.
	Senecio jacobaea
	Senecio nemorensis L.
	Senecio scandens Buch. -Ham. Ex D. Don
	Senecio vulgaris L.
	Solanecio mannii (Hook.f.) C. Jeffrey
	Solanecio tuberosus C. Jeffrey var. tuberosus
	Syneilesis aconitifolia (Bunge) Maxim.
	Tussilago farfara
Boraginaceae	*Alkanna tinctoria* (L.) Tausch
	Anchusa officinalis L.
	Arnebia euchroma (Royle) I. M. Johnst.
	Borago officinalis L.
	Cordia myxa L.
	Cynoglossum amabile Stapf & J. R. Drumm
	Cynoglossum grande Dougl. ex Lehm.
	Cynoglossum lanceolatum Forssk.
	Cynoglossum officinale L.
	Cynoglossum virginianum L.
	Cynoglossum zeylanicum (Vahl) Brand
	Echium setosum L.
	Echium vulgare L.
	Heliotropium arborescens L.
	Heliotropium indicum
	Lappula intermedia (Ledeb.) Popov
	Lithospermum erythrorhizon Siebold & Zucc.
	Lithospermum officinale L.
	Myosotis scorpioides L.
	Symphytum × *uplandicum* Nyman
	Symphytum asperum Lepech
	Symphytum caucasicum Bieb.
	Symphytum officinale L.
	Symphytum tuberosum L.
Fabaceae	*Crotalaria albida* Roth
	Crotalaria assamica Benth.
	Crotalaria pallida Aiton
	Crotalaria sessiliflora L.
	Crotalaria tetragona Andrews

B. İnsan ve Hayvanlarda Pyrrolizidine Alkaloidleri Tüketimi

Artan bitkisel ilaç tüketimi sebebiyle PA zehirlenmesi, bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. PA alımı insanlarda çeşitli tahıllarla veya bitkisel çayların tüketimi ile olabilmektedir. Son birkaç yılda bitkisel çayların *Matricaria chamomilla* ve *Mentha* × *piperita* L. gibi bileşiminde PA olduğu bilinen bitkilerden çapraz kontaminasyonun bir sonucu olarak yüksek PA içerdikleri bildirilmiştir [9]. Bunun yanında PA içeren bitkilerle beslenen hayvanların sütünün tüketilmesi ile de PA alımı gerçekleşmektedir [10,11]. Arıların PA içeren bitkilerden nektar toplaması sonucu üretilen balın içerisinde PA bulunduğu tespit edilmiştir [12,13]. *Echium vulgare* (engerek otu), polen, nektar ve balındaki PA içeriği ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu bitkide bulunan 6 farklı PA analiz edilmiştir. Nektardaki PA kontaminasyonu polenden daha fazla bulunmuş ve balda en fazla echivulgarine (+N-oxide) isimli PA tespit edilmiştir [14]. PA içeren tahıllarla beslenen tavukların yumurtalarına PA geçtiği saptanmıştır [15]. Almanya' da hazır salatalar içerisinde bazen PA içeren bitkiler bulunabilmektedir. Özellikle süpermarketlerde satılan hazır roka ve karışık salataların Senecio vulgaris ile kontamine olduğu bulunmuştur [2].

Son zamanlarda özellikle Almanya' da *Senecio jacobaea'* nın çayır ve meralarda beslenen hayvanlarda (özellikle atlarda) zehirlenmeye sebep olduğu bildirilmektedir. Ayrıca hayvanlar için çayır ve meralarda PA tehlikesi (Direkt toksisite), PA ile kontamine olmuş saman veya silajla beslenen hayvanlardan elde edilen süt ve süt ürünlerinin

gıdalara transferi ciddi bir sorun olarak kabul edilmektedir [2]. Genellikle buğday anızında otlayan hayvanlar tarafından *Heliotropium europaeum* (bozot) tüketildiğinde akut ve kronik karaciğer hasarına ve ölümlere yol açabilmektedir [16].

C. *Pyrrolizidine Alkaloidleri Toksisitesi*

PA' lar bitkilerde bulunan ester alkoloidleridir. Bu alkoloidler kanserojen, mutajenik, genotoksik, fetotoksik ve teratojeniktir. PA' lar az ya da çok düşük akut toksisiteye sebep olurlar fakat canlıda metabolik toksisite sürecine girerler ve ilk hedef organ karaciğerdir. PA'ların oral yoldan alınması ve emilmesinden sonra, karaciğerdeki cytochrome P-450 monoxogenase enzim kompleksi tarafından bir hidroksil gurubu azot atomuna bağlanır. Pirolizidin alkaloidleri vücuda alındıklarında karaciğerde pirolik moleküllere aktive edilir ve bu moleküller DNA'ya, enzimatik ve yapısal proteinlere bağlanabilirler. Bundan dolayı potansiyel kanserojen oldukları kabul edilir [17].

Veno-okluzif hastalık (VOD) hematopoetik kök hücre nakli sırasında görülen nadir ancak mortalitesi yüksek bir komplikasyondur [18]. EFSA (European Food Safety Authority), toksik PA alımının Veno-okluzif hastalık (VOD) meydana getirdiği gösterilmiş ve kanserojen etkisi kemirgenlerle yapılan deneylerde bulunmuş fakat insanlar üzerindeki etkisi henüz kanıtlanmamıştır.

1968'de Mattocks, PA toksisitesinden sorumlu olan ana mekanizmanın DHPA'nın proteinlerde kükürt, azot ve oksijen içeren gruplarla bağlanması ve 2,3-dihidro-lH-pirolizin protein gibi eklentileri oluşturmak olarak tanımladı. Pyrrolizidinler nükleusa de nüfuz edebilir ve DNA ile reaksiyona girerek sonuçta DNA'ya çapraz bağlanmaya neden olabilir. DNAprotein çapraz bağlantıları, hücrede anormal fonksiyonlar oluşturarak hasara neden olabilir. Hepatositlerde toksik metabolitler neden olduğu hepatik damarların duvarlarında yaralanmaya neden olurlar. Örneğin, bu VOD'a yol açan şeydir ve günümüzde hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS) olarak adlandırılır [19]. PA zehirlenmesi için VOD en sık bulunan klinik bulgudur ve gösterge olarak kabul edilir. Zehirlenme belirtileri kusma, karaciğer büyümesi ve kanamalı ishaldir [5]. İnsanlarda PA zehirlenmesi akut, sub-akut ve kronik olarak tanımlanır. Bu zehirlenmeler geri dönüşümsüz kronik toksik etkiler bırakabilir [20,21,22]. PA zehirlenmesinin sub-akut seviyesinde damarların tıkanması, VOD gibi karakteristik belirtiler görülür. Kronik PA toksisitesi sonucu; nekroz, fibroz, karaciğer sirozu ve VOD' tur [23]. 1954'te Schoental ve ark. Hayvanlarda yaptıkları deneylerle PA' nın retrorsinin tümörleri tetikleyebileceğini keşfetmişlerdir [24]. Bu etkiye sahip olduğu bilinen tüm PA'lar heliotridine-,retronesi- ve otonesi-tipleri karaciğer, akciğer, mesane, cilt, beyin, omurilik, pankreasta gelişen tümörleri tetikledikleri bildirilmiştir [25].

İnsanlarda PA zehirlenmesi sadece alınan miktarı ve süreye değil aynı zamanda yaşa ve cinsiyete göre de değişmektedir. Erkekler kadınlara göre PA' ya daha hassas olup; fetüsler ve çocuklar (özellikle yenidoğan veya bebekler) PA zehirlenmesine karşı en yüksek hassasiyetİ gösterirler. 2003 yılında hamilelik süresince günlük 7 µg PA (*Symphytum officinale* içeren bir baharattan) alımının anne karaciğerinde toksik etki göstermediği fakat bebeğin karaciğerine zarar verdiği ve doğumdan iki gün sonra bebeğin öldüğü rapor edilmiştir [26]. PA' ların karaciğere verdiği hasarın şiddetini başka faktörlerinde arttırabileceği belirtilmiştir. Bunlar, karaciğere zarar veren ajanlar, bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar, bakır gibi metaller içeren medikal ilaçlar ya da aflatoksin gibi mikotoksinlerdir [27,28].

D. *Dünya'dan Pyrrolizidine Alkaloidleri Toksisitesi Örnekleri*

Pyrrolizidine alkaloidleri (PA), insanlar ve çiftlik hayvanları için toksik olarak tanımlanmaktadır [2]. Gilruth isimli araştırıcı 1903 ile 1904 yıllarında yaptığı çalışmada, *Senecio jacobaea*, L.' nın çiftlik hayvanlarında kronik karaciğer hastalığına sebep olduğunu tespit etmiştir. 1956' da Bull ve Dick isimli araştırmacıların yaptıkları çalışmaya göre, *Critalaria* cinsi bitkilerin PA içerdiklerini ve çiftlik hayvanlarında benzer hastalıklara sebep olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemiz çayır ve meralarında bulunan *Echium vulgare* L. (engerek otu), hayvanlarda zehirlenmeye sebep olmaktadır [29]. *Echium italicum* L.' un, *Echium* cinsi pirolizidin alkaloitleri olan sinoglosin ve konsolidin içerdikleri, bu PA' ların merkezi sinir sistemini paralize ederek idrar yapma güçlüğüne, geçmeyen ishale, kilo

kaybına ve ölümlere sebep olduğu bildiirlmiştir [30,31].

PA' ların insanlarda toksik etkiye sebep oldukları da rapor edilmiştir. 1920 de Güney Afrika' da yaygın bir karaciğer hastalığının buğday tohumlarına karışan *Senecio* türlerinin tohumları sebebiyle ortaya çıktığı tespit edilmiştir [32]. Benzer şekilde 1940'ların sonlarında eski SSCB'de insanlarda endemik bir karaciğer hastalığı ortaya çıkmıştır. Bu hastalığın sebebinin PA ile kontamine olmuş ekmek tüketimi sebebiyle ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu kontaminasyonun kaynağının *Heliotropium lasiocarpum* olduğu anlaşılmıştır [33,34]. İnsanlarda PA intoksikasyonları Afganistan ve Tacikistan' da birçok kez görülmüştür. 1975 ile 1976 yıllarında 8000 kişi *Heliotropium popovii* subsp. *gillianum* ile kontamine olmuş tahıl tüketmiş ve 3000 kişide ciddi zehirlenmeler ve ölümler meydana gelmiştir. Benzer şekilde 1992' de 400 kişi *Heliotropium lasiocarpum* ile kontamine olmuş tahıl tüketimi sebebiyle hastanelik olmuştur [35,36].

1989'da Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı (IPCS)'nda FAO, DSÖ ve ILO tarafından 'insanlar tarafından PA ile kontamine tahıl, bitkisel ilaç, içecek tüketimi ve hayvanların PA ile kontamine meralarda otlaması akut veya kronik hastalığa neden olabilir' şeklinde ortak açıklama yapılmıştır. Son otuz yılda PA içeren tıbbi bitki tüketimi sebebiyle insanlarda farklı zehirlenmeler olduğu bildirilmiştir [37,38]. Özellikle çocukların PA' ya karşı duyarlılıkları daha fazla olduğundan zehirlenme vakaları daha fazla görülmektedir. Jamaika ve Batı Hint Adalarında karaciğer hastalıkları ortaya çıktıktan sonra, PA içeren bitkisel çaylar veya diğer tıbbi bitki ekstraktlarının belirlenmesi çalışmalar yapılmış ve bunlara 'Bush-teas' (çalı çayı) adı verilmiştir [39,40].

İnsanlarda PA zehirlenmesine ait bazı örnekler tablo 2 de verilmiştir.

IV. SONUÇLAR

Pyrrolizidine alkaloidleri (PA), çoğu yabancı ot olarak nitelendirilen çeşitli bitki türlerinde doğal olarak üretilen toksinlerdir. Özellikle Asteracea, Boraginaceae ve Fabaceae familyalarına mensup birçok bitki türünde PA bulunmaktadır. İnsanlarda, PA içeren bitkilerle kontamine tahıl tüketimi veya bu bitkilerin tıbbi, içecek veya yiyecek olarak kullanımı; hayvanlarda, PA içeren bitkilerin bulunduğu çayır ve meralarda otlama veya bu bitkilerden elde edilen saman veya silajların kullanılması akut ya da kronik hastalıklara neden olabilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda çoğunlukla hedef organ karaciğer olmaktadır. PA' ların karaciğeri etkilemesiyle karın içinde sıvı birikmesi, ayakların şişmesi gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde PA' ların kanserojen etkileri olduğu belirtilmiştir. PA' lara karşım maruziyetin önlenmesi, toksisiteyi sınırlamak için tek etkili yöntemdir. PA'ın belirli bir süre boyunca düşük dozlarda alınması bile sağlık riski oluşturabilir. Etiketsiz, üretim yeri, üretim tarihi ve bitki türünün bilinmediği takviye edici gıdalar, bitkisel çaylar vs. gibi ürünlerin tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Doğada bilinmeyen bitkiler toplanıp gıda olarak tüketilmemelidir.

Türkiye' de her bölgede uzman kişiler tarafından bölge florasında yetişen ve özellikle tahıllarla karışabilecek PA içeren bitkiler konusunda halk bilgilendirilmelidir. Bunun yanında bölge halkı tarafından bitkisel gıda, ilaç veya içecek olarak tüketilen PA içeren bitkiler konusunda bilgilendirilmelidir.

Tahıl yetiştirilen alanlarda PA kontaminasyonun önünde geçebilmek için yabancı ot mücadelesine önem verilmelidir.

Arıcılık yapılan yerlerde, Tarım ve Orman Bakanlığına bağlı Arıcılık Araştırma Enstitüleri koordinasyonunda uzman kişiler tarafından bitki florası taranarak, arıcılık yapılan her bölge için PA bakımından riskli alanlar haritalandırılmalıdır.

Halk sağlığı uzmanları tarafından PA toksisitesi belirtileri hakkında toplum bilgilendirilmelidir.

Tablo 2. İnsanlarda PA toksisitesine ait bazı örnekler [2]

Ülke ve yıl	**Etkilenen insan**	**Gözlenen hasar**	**PA kaynağı**	**Literatür**
Güney Afrika, 1920	11 yetişkin	Karın ağrısı	*Senecio illicifolius Senecio burchelli*	Steyn, 1933
Jameika, 1954	23 yetişkin	VOD	*Crotalaria fulva*	[39,40]
Güney Afrika, 1968	15 çocuk, 10 ölü	VOD	*Crotalaria* sp.	[41]
Venezuella, 1969	5 yaşında bir kız çocuğu	VOD	Bitki çayı ve sebze çorbası olarak tüketilen *Crotalaria anagyroides, C. pumila*	[42]
Kuveyt, 1970	Yetişkin	Karaciğer kanseri	*Heliotropium ramosissimum*	[43]
Jameika, 1970	6 çocuk	VOD	*Crotalaria* and *Senecio* sp.	[44]
Irak, 1970	9 çocuk	VOD	Gıda kontaminasyonu *Senecio* sp.	[45]
Afganistan, 197072	7200 kişi	VOD	*Heliotropium popovii*, ssp. Gillianum ile kontamine buğday	[46,47]
Hindistan, 1973	486 kişi	VOD	*Crotalaria* spp. İle kontamine tahıl	[48]
Ekvator, 1973	Erkek	VOD	*Crotalaria juncea* ile bitki çayı	[49]
Hindistan, 1973, 1975	4 kadın	Endemik ascites	*Crotalaria* spp. ile kontamine darı	[50]
Çin, 1973, 1978	2 yetişkin	VOD	*Gynura segetum*	[51]
Hindistan, 1974-1977	6 kişi	VOD	*Heliotropium eichwaldii*	[52]
Martinik, 1975	2 çocuk	VOD	*Crotalaria retusa* ve/veya *Heliotropium* sp. ile bitki çayı	[53]
Amerika, 1976, 1977	4 çocuk	Damar tıkanıklığı ve karaciğer nekrozu	*Senecio longilobus*	[54]
İngiltere, 1976	Kadın	VOD	Kaynağı bilinmeyen PA ile kontamine mate çayı	[55]
Amerika, 1984	48 yaşında kadın	VOD	*Symphytum* spp. Kökü içeren takviye edici gıda	[56]
Çin, 1985	4 erkek	VOD	*Heliotrpopium lasiocarpum*	[57]
İsviçre, 1985	59 yaşında erkek ve 27 yaşında oğlu	VOD	*Senecio* spp. İçeren bitki çayı	[58]
İsviçre, 1986	5 yaşında bebek	VOD	Hamilelik sırasında tüketilen *Tussilago farfara* içeren bitki çayı	[59]
İngiltere, 1986	13 yaşında erkek çocuk	VOD	*Symphytum* spp. İçeren bitki çayı	[60]
Tacikistan, 1992, 1993	3906 kişi	Karın ağrısı, ascites, hepatomegali, bilinç değişikliği	*Heliotropium lasiocarpum*	[61]
Peru, 1994	38 yaşında kadın	VOD	*Senecio tephrosioides* bitki çayı	[62]
İspanya, 1995	73 yaşında erkek	VOD	*Senecio vulgaris*	[63]
Avusturya, 1995	19 aylık erkek bebek	VOD	*Adenostyles alliariae* bitki çayı	[64]
Arjantin, 1999	23 yaşında kadın	VOD	*Senecio vulgaris* içeren bitki çayı	[65]
Almanya, 2002	Fetüs	VOD	*Symphytum* spp.	[26]

KAYNAKLAR

[1] Moreira, R., Pereira, D. M., Valentão, P., & Andrade, P. B. (2018). Pyrrolizidine alkaloids: chemistry, pharmacology, toxicology and food safety. International journal of molecular sciences, 19(6), 1668.

[2] Wiedenfeld, H. (2011). Toxicity of pyrrolizidine alkaloids-a serious health problem. Clinical and Experimental Health Sciences, 1(2), 79.

[3] Wiedenfeld, H.; Montes, C.; Tawil, B.; Contin, A.; Wynsma, R. (2006). Pyrrolizidine alkaloid level in senecio bicolor (Wilid.) Tod, ssp. Cineraria (DC.) from middle Europe. Die Pharm., 61, 559–561. 119.

[4] Colegate, S.M.; Gardner, D.R.; Betz, J.M.; Fischer, O.W.; Liede-Schumann, S.; Boppré, M. Pro-toxic 1,2dehydropyrrolizidine alkaloid esters, including unprecedented 10-membered macrocyclic diesters, in the medicinally used Alafia cf. caudata and Amphineurion marginatum (Apocynaceae: Apocynoideae: Nerieae and apocyneae). Phytochem. Anal. 2016, 257–276.

[5] Chen, T.; Mei, N.; Fu, P.P. Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. J. Appl. Toxicol. 2010, 30, 183–196.

[6] Bodi, D., Ronczka, S., Gottschalk, C., Behr, N., Skibba, A., Wagner, M., ... & These, A. (2014). Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. Food Additives & Contaminants: Part A, 31(11), 1886-1895.

[7] Roeder, E. (1999). Analysis of pyrrolizidine alkaloids. Curr. Org. Chem, 3(6), 557-576.

[8] Ahmad, L.; He, Y.; Hao, J.-C.; Semotiuk, A.; Liu, Q.-R. & Mazari, P (2018). Toxic pyrrolizidine alkaloids provide a warning sign to overuse of the ethnomedicine Arnebia benthamii. J. Ethnopharmacology., 210, 88–94.

[9] Schulz, M.; Meins, J.; Diemert, S.; Zagermann-Muncke, P.; Goebel, R.; Schrenk, D.; Schubert-Zsilavecz, M.; Abdel-Tawab, M. Detection of pyrrolizidine alkaloids in german licensed herbal medicinal teas. Phytomedicine 2015, 22, 648–656.

[10] Schoental R. The chemical aspects of seneciosis. Proc. Roy. Soc. Med. 1959; 53: 284-288.

[11] Molyneux RJ, James LF. Pyrrolizidine alkaloids in milk: Thresholds of intoxication. Vet. Hum. Toxicol. 1990; 32: S94-1

[12] Deinzer ML, Thomson PA, Burgett DM, Isaacson DL. Pyrrolizidine alkaloids: their occurrence in honey from tansy ragwort (Senecio jacobaea L.). Science 1977; 195: 497-499.

[13] Betteridge K, Cao Y & Colegate SM (2005). An improved method for extraction and LCMS analysis of pyrrolizidine alkaloids and their N-oxides in honey: Application to Echium vulgare honeys. J. Agric. Food Chem.; 53: 1894 -1902.

[14] Lucchetti, M. A., Glauser, G., Kilchenmann, V., Dübecke, A., Beckh, G., Praz, C., & Kast, C. (2016). Pyrrolizidine alkaloids from Echium vulgare in honey originate primarily from floral nectar. Journal of agricultural and food chemistry, 64(25), 5267-5273.

[15] Edgar J.A, Smith LW. Transfer of pyrrolizidine alkaloids into eggs: food safety implications. In Natural and Selected Synthetic Toxins Biological Implications; Tu, A. T., Gaffield, W., Eds., ACS Symposium Series 745; American Chemical Society: Washington, DC. 1999; Chapter 8, pp 118-128.

[16] Miniello VL, Moro GE, Tarantino M, Natile M, Granieri L, Armenio L. Soy-based formulas and phyto-oestrogens: a safety profile. Acta Paediatr Suppl 2003;91(441):93-100.

[17] Than KA, Stevens V, Knill A, Gallagher PF, Gaul KL, Edgar JA, et al. Plant-associated toxins in animal feed: screening and confirmation assay development. Anim Feed Sci Tech 2005; 121:5-21.

[18] Ohashi, K., Tanabe, J., Watanabe, R., Tanaka, T., Sakamaki, H., Maruta, A., ... & Oh, H. (2000). The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno occlusive disease after stem cell transplantation. American journal of hematology, 64(1), 32-38.

[19] Prakash, A.S.; Pereira, T.N.; Reilly, P.E.; Seawright, A.A. Pyrrolizidine alkaloids in human diet. Mutat. Res./Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 1999, 443, 53–67.

[20] McLean EK. The toxic actions of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids. Pharmacol. Rev. 1970; 22: 429-483.

[21] Huxtable RJ. Human health implications of pyrrolizidine alkaloids and herbs containing them. In: Cheeke PR, ed. Toxicants of Plant Origin, Vol 1. 1989; pp. 42-86 Boca Raton: CRC Press.

[22] Stegelmeier BL, Edgar JA, Steven M, Colegate SM, Gardner DR, Schoch TK, Coulombe RA jr. Pyrrolizidine alkaloids plants, metabolism and toxicity. J. Nat. Toxins 1999; 8: 5-116.

[23] Xia Q, Chou MW, Edgar JA, Doerge DR, Fu PP. (2006). Formation of DHPderived DNA adducts from metabolic activation of the prototype heliotridine-type pyrrolizidine alkaloid, lasiocarpine. Cancer Lett.; 231: 138-145.

[24] Schoental, R.; Head, M.A.; Peacock, P. Senecio alkaloids: Primary liver tumours in rats as a result of treatment with (1) a mixture of alkaloids from S. jacobaea Lin.; (2) retrorsine; (3) isatidine. Br. J. Cancer 1954, 8, 458–465.

[25] Luckert, C.; Hessel, S.; Lenze, D.; Lampen, A. Disturbance of gene expression in primary human hepatocytes by hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids: A whole genome transcriptome analysis. Toxicol. In Vitro 2015, 29, 1669–1682.

[26] Rasenack R, Müller C, Kleinschmidt M, Rasenack J, Wiedenfeld H. Veno-occlusive disease in a foetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin. Fetal Diagn. Ther. 2003; 18: 223-25.

[27] Yee SB, Kinser S, Hill DA, Barton CC, Hotchkiss JA, Harkema JR, Ganey PE, Roth RA. (2000). Synergistic hepatotoxicity from coexposure to bacterial endotoxin and the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline. Toxicol. Appl. Pharmacol; 166: 173-185.

[28] Bull LB, Culvenor CCJ, Dick AT. The pyrrolizidine alkaloids, Amsterdam, 1968; North Holland Publishing Co.

[29] Balabanlı, C., Albayrak, S., Türk, M., & Yüksel, O. (2006). TÜRKİYE ÇAYIR–MERALARINDA BULUNAN BAZI ZARARLI BİRKİLER VE

HAYVANLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ. Türkiye Ormancılık Dergisi, 7(2), 89-96.
[30] Töngel, M.Ö., Ayan, İ., (2005). Samsun İli Çayır ve Meralarında Yetişen Bazı Zararlı Bitkiler ve Hayvanlar Üzerindeki Etkileri, OMÜ Ziraat Fak. Dergisi, 2005,20(1): 84-93.
[31] Yücel, E., (2012). Türkiye'nin Çayır, Mera ve Ormanlarının Zehirli Bitkileri. Arkadaş Basım, Eskişehir, 95 s.
[32] Willmott FC, Robertson GW. Senecio disease or cirrhosis of the liver due to Senecio poisoning. Lancet 1920; 23 October: 848-849.
[33] Bourkser GV. (1947). On the question of the aetiology and pathogenesis of toxic hepatitis with ascites (heliotrope toxicosis). Hyg. Sanit.; 6: 24-26.
[34] Milenkov SM, Kizhaikin Y. Toxic hepatitis with ascites. Proc. Sympos. V. M. Molotov Med. Inst., Tashkent. 1952.
[35] Chauvin P, Dillon J-C., Moren A. (1994) Épidémie d' intoxication alimentaire á l' héliotrope, Tadjikistan, Novembre 1992-Mars 1993. Cahiers Santé 4: 263- 268.
[36] Mayer F, Lüthy J. Heliotrope poisoning in Tadjikistan. Lancet 1993; 342: 246-247.
[37] Roeder E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. Pharmazie 1995; 50: 83-98.
[38] Roeder E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids. Pharmazie 2000; 55: 711-726.
[39] Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL (1954). Veno-occlusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. Arch. Pathol. 57: 285-300.
[40] Bras G, Brooks SEH, Watler DC. Cirrhosis ofLiver in Jamaica. J. Pathol. Bacteriol. (1961); 82: 503-11.
[41] Freiman I, Schmaman A, Zamit R, Appleberg M. Veno-occlusive disease of the liver – some new aspects. S. Afr. Med. J. 1968; 42: 126-129.
[42] Grases PJ, Beker SG. Veno-Occlusive Disease of the Liver – A Case from Venezuela. Am. J. Med. 1972; 53: 511-16.
[43] Macksad A, Schoental R, Coady A. The Hepatotoxic Action of a Traditionl Bedu Plant Remedy "Ramram". J. Kwt. Med. Assoc. 1970; 4: 297-299.
[44] Brooks SEH, Miller CG, McKenzie K, Audretsch JJ, Bras G. Acute Venoocclusive Disease of the Liver. Arch. Path. (1970); 89: 507-520.
[45] Al-Hasany M, Mohamed AS. (1970). Veno-occlusive of the Liver in Iraq. Arch. Dis. Childhood; 45: 722-24.
[46] Mohabbat O, Srivastava RN, Younos MS, Sediq GG, Menzad AA, Aram GN. An outbreak of hepatic venoocclusive disease in north-western Afghanistan. Lancet 1976; 7 August: 269-271.
[47] Chauvin P., Dillon J-C, Moreu A, Talbak S, Barakaev S. Heliotrope poisoning in Tadjikistan. Lancet 1993; 341: 1633.
[48] Tandon BN, Tandon RK, Tandon HD, Narndranathan M, Joshi JK. An Epidemic Veno-Occlusive Disease of Liver in Central India. Lancet 1976; 7 August: 271-72.
[49] Lyford CL, Vergara GG, Moeller DD. Hepativ Veno-Occlusive Disease Originating in Ecuador. Gastroenterology 1976; 70: 105-8.
[50] Krishnamachari KAVR, Bhat RV, Krishnamurthi D, Krishnaswamy K, Nagarajan V. Aethiopathogenesis of endemic ascites in Surguja district of Madhya Pradesh. Indian J. Med. Res. 1977; 65: 672-78.
[51] Hou JG, Xia YT, Yu CS, An Y, Tang YH. Veno-occlusive disease of the liver –with two fatal cases. Zhongua Neike Zazhi 1980; 19: 187-191.
[52] Datta, D. V., Khuroo, M. S., Mattocks, A. R., Aikat, B. K., & Chhuttani, P. N. (1978). Herbal medicines and venoocclusive disease in India. Postgraduate medical journal, 54(634), 511-515.
[53] Saint-Aimé MM, Ponsar C, Lacombe C, Lacombe W. Maladie VeinoOcclusive du Foie chez L´Enfant Martiniquais. Bordeaux Médical 1977; 10: 665-670.
[54] Stillman AE, Huxtable RJ, Fox DW, Hart MC, Bergeson PS, Counts JM. Poisoning associated with Herbal Teas – Arizona, Washington. Morbidity and Mortality Weekly Report 1977; 26: 257-59.
[55] McGee JO, Patrick RS, Wood CB, Blumgart LH. A case of venoocclusive disease of theliver in Britain associated with herbal tea consumption. J. Clin. Path. 1976; 29: 788-794.
[56] Ridker PM, Ohkuma S, McDermott WV, Trey C, Huxtable RJ. Hepatic veno-occlusive disease associated with consumption of pyrrolizidine alkaloid containing dietary supplements. Gastroenterology 1985; 88: 10501054.
[57] Culvenor CCJ, Edgar JA, Smith LW, Kumana CR, Lin HJ. Lancet 1986; 26 April: 978.
[58] Margalith D, Heraief C, Schindler AM, Birchler R, Mosimann F, Aladjem D, Gonvers JJ. Veno-occlusive disease of the liver due to the se of tea made from Senecio plants. J. Hepatol. 1985; Suppl., 280.
[59] Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calarme A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. J. Pediatr. 1988; 112: 433-36.
[60] Weston CFM, Cooper BT, Davies JD, Levine DF (1987). Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. Brit. Med. J.; 295: 183.
[61] Mayer F, Lüthy J. Heliotrope poisoning in Tadjikistan. Lancet 1993; 342: 246-247.
[62] Tomioka M, Calvo F, Siguas A, Sanchez L, Nava E, Garcia U, Valdivia M, Reategui E. Enfermedad hepatica veno-oclusiva asociada a l ingestion de humanrripa (Senecio tephrosioides). Rev. Gastroenterol. Peru 1995; 15: 299-302.
[63] Cansado AO, Valades EC, Blanco PM, de Santamaria JS, Gonsalez JM, Téllez TR. Enfermedad venooclusiva hepatica por ingestion de infusiones de Senecio vulgaris. Gastroenterolog. Hepatol. 1995; 18: 413-416.
[64] Sperl W, Stuppner H, Gassner I, Judmaier W, Dietze O, Vogel W. Reversible hepatic veno-occlusive disease in an infant after consumption of pyrrolizidine-containing herbal tea. Eur. J. Pedriatr. 1995; 154: 112-116.
[65] Vilar JH, Garcia M, Cabrera P. (2000). Enfermedad venooclusiva hepática de causa Tóxica por Senecio vulgaris. Gastroenterol. Hepatol.; 23: 285-6.