



GEBELİKTE MİGREN TEDAVİSİNDE BAZI FİTOTERAPÖTİK ÜRÜNLERİN GÜVENLİLİĞİ

*SAFETY OF SOME PHYTOTHERAPEUTIC PRODUCTS AT MIGRAINE THERAPY IN
PREGNANCY*

Elif ŞAHİN^{1,*}, Fatma GENÇ², Elif Nur SOLMAZ³

¹İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Genel Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul

ÖZ

Amaç: Bu derlemede migren tedavisinde kullanılan fitoterapötik ürünler ve bu ürünlerin gebelik döneminde güvenilirlikleri değerlendirilmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Migren yaşam kalitesi ve iş kaybında önemli düşüişlere yol açan primer bir baş ağrısı bozukluğudur. Gebelik döneminde migren ataklarında genellikle iyileşme gözlenirken bazı vakalarda ataklar devamlılık gösterebilir hatta daha da şiddetlenebilir. Bu durum anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyerek maternal ve neonatal sorunlara yol açabilir. Migrenin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok ilaç grubu ve fitoterapötik ürün migren tedavisinde kullanılmaktadır. İlaçların yan etki fazlalığı ve genellikle gebelikte kullanılmamaları nedeniyle migren hastalarının ve gebelerin alternatif olarak fitoterapötiklere yönelmeleri olası bir durumdur. Modern tıpta kullanılan ilaçlarda olduğu gibi bitkisel drogların da istenmeyen etkileri olabilir. Hamilelikte bitkisel ürünler kullanılmadan önce bitkinin emenagog, abortif etkinliği ve doğum defektlerine yol açıp açmadığı hakkında konunun uzmanına danışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Migren, tedavi, fitoterapötik ürün, gebelik

ABSTRACT

Objective: At this review evaluates the phytotherapeutic products used at migraine therapy and safety of these products in pregnancy.

Result and Discussion: Migraine is a primary source of headaches that diminishes quality of life and work. Although migraine attacks improve during pregnancy, certain cases show persistence and may even get worse. This may cause maternal and neonatal problems affecting the health of mother and baby during

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Elif ŞAHİN
e-mail: elif.sahin@yeniuyuzuil.edu.tr

pregnancy. Pathophysiology of migraines is not exactly known. Several medicine groups and phytotherapeutic medications are used to treat migraines. Due to the side effects of the medications, they are not used during pregnancy and pregnant women with migraines may possibly reach for phytotherapy. Herbal drugs may also have side effects like the drugs in modern medicine. Before using such herbs during pregnancy, an expert should be advised with their potential effects on emmenagogue, abortion and birth defects.

Keywords: *Migraine, therapy, phytotherapeutic product, Pregnancy*

GİRİŞ

Migren, epizodik baş ağrısı atakları ve fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi semptomlarla eşlik eden, hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkili ve toplumda sık rastlanan kronik nörolojik bir hastalıktır [1]. Gebelik sırasında ilaç kullanımı annenin ve fetüsün sağlığını ilgilendiren önemli bir durumdur [2]. Migren gebelik döneminde iyileşme gösterebilirken, bazı durumlarda ataklar devam edebilmekte, ya da şiddetlenmektedir [3]. Gebelik döneminde ilaç alımı zararlı olabileceği gibi alınması gereken ilacın zararlı olma ihtimaline karşı alınmaması da anne için sorun yaratabilir [4].

Teratojenik etki şekillerinin meydana gelmesinde gebelik dönemindeki embriyonal gelişme evrelerinin büyük önemi vardır. Gebeliğin birinci trimesterinde embriyogenezis ve organogenezis başlar ve gelişir. Birinci trimestri, ilacın zararlı etkileri bakımından en tehlikeli dönemdir. İkinci trimesterde santral sinir sistemi, gözler, kulaklar, dış genital organlar gelişimi dışında organogenezis de büyük ölçüde tamamlanmış olur. Bu dönemde teratojenler major morfolojik anomalilere düşük oranda sebebiyet verirken fetal ve neonatal işlev bozukluklarına daha çok neden olur. Üçüncü trimesterde fetüsün ilacın zararlı etkilere olan hassasiyeti azalmıştır. Bu dönemde özellikle ilacın zararlı etkileri ile fetüsün santral sinir sisteminde, dış genital organda, göz ve işitme fonksiyonlarında zayıf anomaliler meydana gelebilir [4].

Gebelik süresince migren ağrısı çeken gebe kadınlarda iskemik inme riski ve preeklampsi riskinin arttığı gözlenmiştir. Preeklampsi riskindeki artış nedeninin anormal vazoaktivite, trombosit aktivasyonu ve endotel yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelikte migrenin preterm doğumu ve prenatal dönemdeki yenidoğan kayıplarında artışa neden olduğu da bilinmektedir. Maternal migrene preeklampsi eşlik ettiği durumlarda yenidoğanda serebral palsi olma ihtimalinde artış gözlenmiş ve gebelik döneminde ilaç alınmamasının bebek için de sorun yaratabileceği görülmüştür [3,5].

Gebelikte Migren Tedavisinde İlaç Kullanımı

Gebelik sırasında ilaç alımı, anne ve bebek sağlığı açısından çok önemlidir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalının 2006 yılında "gebelikte ilaç kullanımı" ile ilgili yaptığı bir çalışma sonucunda migrende kullanılan birçok ilacı migrenli gebelerin hamilelik esnasında da kullandığı görülmüştür [2].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesine göre; Parasetamol (asetaminofen) standart dozlarda gebeliğin bütün trimesterlerinde kullanılabilir ve herhangi bir teratojenik etkisi bulunmamaktadır [3]. Ancak parasetamol aşırı dozlarda kullanıldığında plasentadan geçerek maternal hepatoksisiteye sebebiyet verebilir [6]. Aspirinin gebelik sırasında kullanılması insanlarda değişik malformasyonlara, hayvanlarda malformasyonlara ve nöral tüp defektine neden olabilir. Salisilatların ikinci veya üçüncü trimesterde alımında ise uzamış doğum, kanama, hemostaz değişiklikleri meydana gelebilir [7].

Bunun dışında, NSAİİ'lerin, serotonin reseptör agonistlerin, ergotamin türevlerinin, *Beta*-blokerlerin, anti epileptiklerin, trisiklik antidepresanların, antiemetiklerin ve kalsiyum kanal blokerlerin kullanımında *Ductus arteriosus*'ta meydana gelen kasılma ve erken kapanmalar, fetüs ölümü, yeni doğanda pulmoner hipertansiyon ve düşük malformasyon, uterotonik etki, doğum defektleri ve vazokonstriksiyon, doğum kusurları, bradikardi, gelişme geriliği, hipoglisemi, göz, kulak, parmak, yarı dudak gibi organ anomaliler (fötal anomaliler) görülebildiği için hamilelikte kullanımı kontrendikedir [4,5,7-15].

Migrende Fitoterapötik Ürün Kullanımı

Modern tıbbın gelişiminden önceki dönemlerde halk arasında baş ağrısı ve migren semptomlarının tedavisi için çeşitli bitkisel droglar kullanılmıştır. Bu drogların tamamının bilimsel etkinliği net olarak kanıtlanmış olmamakla beraber pek çok bitki hızla modern tıpta tedavide yerini almıştır. Günümüzde de migren hastalarının çoğu medikal tedavi yerine ya da medikal tedaviye ek olarak geleneksel ilaçlar ve/veya gevşeme teknikleri, bitkisel ilaçlar gibi alternatif yöntemleri tercih etmektedir [16].

Halk arasında migren tedavisi amacıyla *Angelica sylvestris* L. (Adi melek otu), *Melissa officinalis* L. (oğul otu, melisa), *Fraxinus excelsior* L. (dişbudak), *Verbascum armeneum* Boiss. & Kotschy (sığırcı kuyruğu), *Centaurea armena* Boiss. (peygamber çiçeği), *Origanum majorana* L. (mercanköşk), *Laurus nobilis* L. (defne), *Veronica gentianoides* vahl.(yavşan otu) gibi bitkilerin çeşitli kısımlarının (kök, tohum, meyve, yaprak, kabuk, odun kısmı, dal, çiçek gibi) demleme yöntemiyle çayının kullanıldığı; *Pontilla anserina* L. (aslan keçesi)'nin ise tüm kısımlarının dekoksasyon yöntemi ile kullanıldığı etnobotanik araştırmalarda belirtilmiştir [17-23].

Bunların dışında *Coffea arabica* L. (kahve), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (çay), *Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl. (kola), *Theobroma cacao* L.(kakao), *Paullina cupana* Mart.(guarana), *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil (mate) gibi bitkilerin içeriğindeki kafeinin baş ağrısının da türüne bağlı olarak %40'a varan oranda analjezik ilaçların etkinliğini artırdığı bilinmektedir. Bu, parasetamol gibi bazı analjeziklerin kafein ile kombine edilmesinin de nedenidir [24].

Bununla beraber üzerlerinde klinik araştırmaların yapıldığı bitkiler de bulunmaktadır. Aşağıda bu bitkiler ve çalışma sonuçları hakkında bilgiler özetlenmiştir.

***Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip (Feverfew, Gümüşdüğme)**

Asteraceae familyasına ait olan Gümüşdüğme (Feverfew) bitkisi, 15-60 cm boylarında tek yıllık bir çalıdır. Seskiterpen laktonlar (SLs) bu familyadaki bitkilerin aktif sekonder metabolitleridir. Papatyaya olan benzerliğinden dolayı sıklıkla papatyayla karıştırılan *T. partheniumun* bileşiminde bulunan en önemli seskiterpen de partenolit'tir (seskiterpenlerin %85'i). Migren tedavisi açısından önemi olan partenolit, bitkinin kök ve yaprak kısmında %1 ile %3 arasında değışen konsantrasyonlarda bulunur [24,25].

Antienflamatuvar, kemoterapötik, sitotoksik etkileri olan *T. parthenium* en fazla profilaktik amaçla migren tedavisinde kullanılır. *T. parthenium* ekstresinin trombositlerden ve ayrıca polimorfnükleer lökositlerden de serotonin (5-HT) sekresyonunu inhibe ettiğı gösterilmiştir. [26]. Migren tipi baş ağrılarında bu etkisine ek olarak vasküler düz kas spazmını azaltması ve prostaglandin sentezini inhibe etmesinin de etkili olabileceğı düşünölmektedir [25,27].

Jonhson ve ark. tarafından 17 hastada yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada *T. parthenium*'un migrenin profilaktik tedavideki etkisi incelenmiştir. Hastalardan 8'i dondurularak kurutulmuş gümüşdüğme tozu içeren kapsülleri, 9 tanesi ise plasebo almıştır. Plasebo grubunda baş ağrısının şiddetinde ve sıklığında ve ayrıca bulantı ve kusmada artış gözlenirken gümüşdüğme kapsüllerini alan hastalarda semptomlarda ve ağrı şiddetinde artış gözlenmemiş ve profilaktik olarak gümüşdüğmenin migren ataklarını önlediğı sonucuna varılmıştır [28]. Bununla beraber 147 hastada çok merkezli çift kör plasebo kontrollü randomize yapılan çalışmada *T. parthenium* alan ve almayan hastaların migren atak sayısı, şiddeti ve migrenli gün sayısı açısından farkı olmadığı görölmüştür [29]. Yapılan araştırmaların sonuçlarını değerlendiren bir başka çalışmada ise olumlu ve anlamlı verilere ulaşan araştırmaların örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğı, örneklem sayısının yeterli olduğı çalışmalarda ise anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir [30].

***Zingiber officinalis* Roscoe (Ginger, Zencefil)**

Zingiberaceae familyasına ait olan zencefilin klinik veriler tarafından da desteklenen kullanımı bulantı profilaksisi (ameliyat sonrası bulantı, gebelikte kusma ve deniz tutması ile ilişkili kusma), farmakope ve geleneksel tıp sistemleri tarafından tanımlanan kullanımları ise dispepsi, gaz, kolik, kusma, ishal, spazmlar ve diğer mide şikâyetleridir. Ayrıca toz olarak iştah açmak için, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde, migren ve baş ağrısında, antienflamatuvar etkisiyle de romatizma ve kas bozuklukları tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir [13]. Kullanılan kısmı *Zingiberis rhizoma* olarak adlandırılan kökleridir [24]. Seskiterpen, monoterpenikaldehit, alkoller, linalol, geraniol, nerol, zingiberen, β -seskifellandren, β -bisabolen, α -farnesen, kurkumen, gingerol ve şogaoller içeren zencefilin biyolojik aktivitesi özellikle içeriğindeki gingerollerden kaynaklanmaktadır [13]. İçeriğindeki

maddeler güçlü prostaglandin sentezi inhibitörüdür ayrıca insanlarda kullanımı sonrasında tromboksan oluşumunu ve platelet agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir [13,31].

***Hypericum perforatum* L. (St john's wort, Sarı kantaron)**

Hypericaceae ailesi üyesi olan sarı kantaron, Kuzey Anadolu'da yaygın olarak yetişir. Tıbbi amaçla kullanılacak olan *H. perforatum* Temmuz ve Ağustos aylarında toplanmalı ve hemen kurutulmalıdır. Bu amaçla toprak üstü kısmı kullanılır. Antidepresan etkinliği bulunmaktadır [24]. Postsinaptik reseptörler ile seratonin alımını inhibe eder ve dopaminin etkinliğini artırır. *H. perforatum* 'un nitrik oksitin vazodilatasyon yapıcı etkisinden kaynaklanan baş ağrısını, aşırı hassasiyeti, meningeal aktivasyonu önlediği görülmüştür. *H. perforatum* ekstresi migren tedavisi açısından yenilikçi bir bakış açısı olabilir [14].

***Lavandula officinalis* Chaix(Lavander, Lavanta)**

Lamiaceae familyasına ait olan lavanta uçucu yağ (%1-3), saponin, şeker, kumarin türevleri, flavonoit, sterol, tanen içerir. Taze ve kurutulmuş çiçekleri, uçucu yağı tedavide kullanılır [10,24]. *L. officinalis* uçucu yağı anksiyolitik, ruh durumu düzeltici, sedatif, spazmolitik, antihipertansif, antimikrobiyal, analjezik ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Migren ataklarında ve sinir sistemi üzerinde etkilidir. Yapılan bir çalışmada *L. officinalis* uçucu yağının inhalasyon yoluyla migren tedavisinde kullanımı incelenmiştir. Migren tanısı kesinleşmiş 47 hastada yapılan çalışmada kontrol ve lavanta uygulanan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [32].

***Sapindus trifolius* Turcz.**

Sapindaceae familyasına ait Güney Hindistan'da yetişen orta boyda bir ağaçtır [33]. Perikarpı yüksek miktarda hederagenin glikozitlerinden olan saponin, şeker ve çok sayıda tedavi edici madde ihtiva eder. *Bitkinin* tonik, emetik, astrenjan, antispermatojenik, antiromatik, analjezik etkileri olduğu görülmüştür [24]. Alternatif kaynaklara göre de migren profilaksisinde büyük önem kazanmıştır. Bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. *S. trifolatus* ile ilgili yapılan çalışmalarda, migren profilaksisinde aracı role sahip olduğu gösterilen 5 HT_{2B} reseptörleri ile plateletlerden serotonin salınımını önleyerek profilaktik antimigren etkisinin olduğu saptanmıştır [34].

***Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Scherb. (Butterbur, Kel Otu, Veba Otu)**

Asteraceae familyasına ait olan bitki, çok yıllık bir çalıktır [24,35]. Rizom ve yapraklardan hazırlanan ekstreleri mevcuttur. Bitki içeriğinde seskiterpenler (petasin ve izopetasin), uçucu yağlar, flavonoitler, tanenler bulunmaktadır. Seskiterpenler antispazmodik ve antienflamatuvar etkiden sorumludur. Migren baş ağrısı, astım, bronşit, gastrointestinal problemlerde kullanılmaktadır [35].

Uluslararası baş ağrısı derneğinin migren kriterlerine uyan 245 migren hastasında standart ekstresi profilaksi değerlendirmesi amacıyla incelenmiş ve *ekstre* ile tedavi edilen grupta migren atak sıklığının yüzdesinde azalma olduğu saptanmıştır. Dört aylık tedavi sürecinde günde iki kez 75 mg ekstre alan hastalarda migren atak sıklığında %48 azalma, günde iki kez 50 mg ekstre alan hastalarda migren atak sıklığında %36 azalma görülmüştür [36].

***Ginkgo biloba* L. (Japon Eriği)**

Ginkgoaceae ailesine ait olan bitki, flavonoidler, di- ve tri-glikozitler, flavonoller, kemferol, kersetin, kumarik asit esterleri, ginkgolitler (diterpenler) ve seskiterpen laktonlar içerir. Tedavide yaprakları kullanılır [13]. Yapraklarındaki bileşenlerin vazodilatör ve dolaşım uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca bitki ekstresindeki ginkgolitler platelet aktive edici faktörü (PAF) de inhibe eder. Son zamanlardaki araştırmalar platelet aktive edici faktörün migren tipi baş ağrılarında etkili olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile *Ginkgo biloba* aracılığı ile PAF'ün inhibe edilmesinin migrenin profilaktik tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir [24].

European Medicines Agency (EMA- Avrupa İlaç Ajansı)'da *Ginkgo biloba*'nın migren tedavisi amacıyla kullanımına ilişkin bir endikasyon bulunmamakla birlikte etkinliğinin incelendiği çok merkezli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde ginkgolit B içeren ekstresi Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin migren kriterlerine uygun 50 kadın üzerinde 6 ay süresince değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ginkgolit B'nin migren aurası ve süresini azalttığı görülmüştür [37].

***Mentha piperita* L. (Nane, İngiliz nanesi)**

Lamiaceae familyasına ait olan bitkinin yaprakları ve uçucu yağı drog olarak kullanılır. Bileşiminde uçucu yağ, flavon, rosmarinik asit, kafeik asit, klorojenik asit ve tanen bulunur. Uçucu yağı, *Menthae piperitae oleum* mentol bakımından zengindir [24]. Uçucu yağı oral yol ile alındığında spazm, mide ağrısı, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sorunların tedavisinde kullanılırken, masaj yapılarak şakaklara uygulandığında gerilim tipi baş ağrısına iyi gelir [38,39]. Elektromiyografi (EMG) aktivitesinde alna yapılan uygulamalar ile, cildin kılcal damarlarındaki kan akışında belirgin bir artış ile *M temporalis* dalgasında önemli ölçüde azalma görüldüğü bildirilmiştir [39].

Gebelikte Migren Tedavisi Amacıyla Fitoterapötik Ürünlerin Kullanımı ve Güvenliliği

Migrenin yaşam kalitesini ciddi düzeyde düşürebilen bir hastalık olması ve tedavide kullanılan ilaçların gebelik döneminde oluşturabilecekleri yan etkiler göz önüne alındığında migren hastalarının gebelik döneminde alternatif yöntemlere ve bu amaçla fitoterapötiklere yönelmeleri sık rastlanan bir durumdur.

Ancak ilaçlarda olduğu gibi bitkisel drogların da istenmeyen etkileri olabilir ve bu durum gebelik döneminde sadece anne için değil bebek açısından da önemlidir. Migren tedavisi amacıyla halk arasında kullanıldığı belirtilen bitkiler ile klinik araştırmaların yapıldığı bitkilerin gebelik dönemdeki güvenilirliklerine ilişkin literatür taramalarının sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tanacetum parthenium (gümüşdüğme)'un halk arasında menstürasyonun düzenlenmesi (emenagog) ve düşüğe sebep olması amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir. Bu etkinin bitkinin içeriğine bağlı oluşan uterotonik etki ile olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü de gebelik döneminde kullanımını kontrendike olarak bildirmiştir [27,40,41]. Gebelik döneminde kontrendike olarak bilinen gümüşdüğme ile deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmada maternal ve embriyonik toksik etkileri indüklediği de gösterilmiştir [40,42]. Bu nedenle de gebelik döneminde kullanılmaması gerekmektedir.

Zingiber officinalis (zencefil) ile ilgili güvenilir olduğunu bildiren kaynaklar kadar düşük yapıcı, emenagog ve mutajenik etkisinin olduğunu belirten kaynaklar da vardır [41,43,44]. Prospektif çalışmalar da gebelik süreci ve sonrasında bebeklerde yan etki insidansının yüksek bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak tedavi/uygulama süresinin kısıtlılığı ve prospektif çalışmalarda az sayıda hastanın yer almış olması düşünüldüğünde gebelik döneminde kullanımı tercih edilmemelidir [27,45].

Birçok etkisi nedeniyle halk arasında sıklıkla kullanılan *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) ile ilgili gebelik döneminde herhangi bir majör malformasyon oluşturmadığını bildiren prospektif bir çalışma olmakla birlikte düşüğe sebebiyet verdiğini, emenagog etkisi olduğunu ve düşük doğum ağırlığına sebebiyet verdiğini bildiren yayınlar da vardır [27, 41, 44, 46]. Dolayısıyla insanlar için potansiyel risklerinin bilinmemesi ve yeterli klinik veri bulunmaması nedeniyle gebelik döneminde kullanımı önerilmez [46].

Çok çeşitli etkileri olan *Lavandula officinalis* (lavanta) 'in halk arasında istenmeyen gebeliklerde emenagog etkisine bağlı olarak düşük amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir. Bu etkiler, uterus stimulanı olmasından kaynaklanır. Hem uterus stimulanı olması hem de gebelik dönemine ait etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle, özellikle de uçucu yağlarının, gebelikte ve de yüksek dozlarda kullanılması önerilmez [47].

Sapindus trifoliatus geleneksel Hindistan tıbbında antiimplantasyon etkisi nedeniyle kontraseptif amaçla kullanılan spermisit etkili bir bitkidir [27]. Meyvelerinden elde edilen ekstre ile deney hayvanlarında yapılan çalışmada fetal implantasyonu inhibe ettiğini ayrıca antizigotik, blastositotoksik etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Dolayısı ile halk arasında özellikle de post-koital dönemde gebeliği sonlandırmak amacıyla kullanıldığı bildirilen ve deneysel olarak da etkileri gösterilen bu bitkinin gebelik sürecinde migren ağrısını gidermek amacıyla kullanılmaması gerekir [48].

Petasides hybridus (veba otu)'un gebelikte kullanımı ile ilgili bazı olgu sunumlarında santral ve hepatik venlerin tıkanması ile oluşan veno-oklitif hasar nedeni ile yeni doğan ölümü görüldüğü

bildirilmiştir. Ekstresi içinde bulunan piroлизidin alkoloitleri ile bağlantılı emenagog, hepatotoksik, genotoksik ve karsinojenik etkiler oluşabilmesi nedeniyle gebelik dönemi sürecinde kontrendike olarak bildirilmiştir [41,44,49].

Ginkgo yapraklarının antiplatelet aktivesi nedeniyle kanama süresini uzatabileceği bilinmektedir. Ayrıca bazı uzman görüşlerine göre *Ginkgo* yaprağı hormonal ve emenagog etkinliğe sahiptir. Bu nedenle güvenliliği kanıtlanana kadar, gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır [27, 50].

Gebeliğin erken döneminde *Mentha* (nane) yapraklarının dahilen kullanımından kaçınılmalıdır. Uçucu yağı emenagog olarak etki edebilir ve plasentayı geçer [41]. Gebe farelerde yapılan çalışmada *M. piperita* ekstresinin embriyonik dönemde devamlı kullanımında fetüste hiçbir teratojenik etki gözlenmemiştir. Fakat ekstre doğum ağırlığının azalmasına sebebiyet vermiştir. Bu nedenle hamilelerde organogenez aşamasında yüksek miktarda *M. piperita* ekstresi tüketiminden kaçınılması önerilir. Ekstrenin gebelikte kullanımına karar verebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [51, 52]. EMA raporlarına göre de çalışmaların/verilerin yetersizliği nedeniyle gebelik döneminde dahilen kullanımı önerilmez. Bununla birlikte araştırmalar haricen kullanımında nane uçucu yağının güvenilir olabileceği belirtilmiştir [52].

Tablo 1’de etnobotanik çalışmalara göre migren tedavisi amacıyla halk arasında çeşitli yöntemlerle kullanıldığı saptanan bitkilerin gebelik dönemindeki güvenlilikleri ile ilgili tarama sonuçları özetlenmiştir [44,53-57].

Tablo 1. Etnobotanik araştırmalarda migren tedavisi için kullanımı tespit edilen bitkilerin gebelik döneminde güvenlilikleri.

Bitki Adı	Gebelikte Kullanımı
<i>Angelica sylvestris</i> L. (Adi melek otu)	Yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Melissa officinalis</i> L. (Oğul otu, melisa)	Tanımlanmış toksik etkisi bulunmamaktadır; ancak klinik araştırma bulunmadığı için kullanılmamalıdır.
<i>Fraxinus excelsior</i> L. (dişbudak)	Yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Verbascum armeneum</i> (sığır kuyruğu)	<i>Verbascum</i> türleri ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Centaurea armena</i> Bolss (peygamber çiçeği)	Yeterli bilgi bulunmamaktadır.
<i>Origanum majorana</i> L. (mercanköşk)	<i>Origanum</i> türleri ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.

<i>Laurus nobilis</i> L. (defne)	Yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Veronica gentianoides</i> vahl.(yavşan otu)	Yeterli bilgi bulunmamaktadır.
<i>Pontilla anserina</i> L. (aslan keçesi)	Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

SONUÇ ve TARTIŞMA

Migren oldukça yaygın görülen ve kadınlarda daha sık rastlanan bir rahatsızlıktır [24]. Yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmakla birlikte gebelik dönemi içinde yaşandığında iskemik inme ve preeklampsi riskinin arttığı da gözlenmiştir [3]. Dolayısıyla hafif ataklar dinlenme, risk faktörlerini azaltma/ortadan kaldırma gibi yöntemler ile geçirilmeye çalışılsa da orta ve ağır ataklarda medikal bir destek gerekli olabilmektedir. Migrenin akut atak ve profilaktik tedavisinde kullanılan spesifik ve non spesifik ilaçlar bulunmakla birlikte [1], gebelik dönemi süresince kullanım sıklığına ve dozuna dikkat etmek koşuluyla güvenli olarak kabul edilen ilaç parasetamol (asetoaminofen)'dür [3].

Bu dönemde ilaç kullanımının yaratabileceği riskler göz önüne alındığında doğal olması sebebiyle halk arasında güvenli kabul edilen bitkisel ürünlerin kullanımının artması ayrıca önem taşımaktadır.

Eski dönemlerden buyana migren ağrısının tedavisi amacıyla halk arasında çeşitli yöntemlerle bitkiler kullanılmaktadır. Bilimsel açıdan bu bitkilerin bazıları, migren ağrısının tedavi edilmesi ve/veya önlenmesi amacıyla araştırılmış ve etkileri/etki mekanizmaları klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Ancak gebelik dönemi söz konusu olduğunda etik açıdan araştırma ve çalışma yapmanın mümkün olmaması bu dönem için yeterli bilgi bulunmamasına yol açmaktadır. Bu noktada etnobotanik çalışmalar geçmişten günümüze uygulamaya yönelik değerli veriler sunmaktadır. Migren tedavisi için kullanılan bitkilerin bir kısmının aynı zamanda emenagog ve abortif etkilerinden dolayı halk arasında kullanıldığı kayıtlıdır. Bu etkileri çeşitli araştırmalar ile belirlenmiştir. Dolayısıyla gebelik döneminde kullanılmaları hem anne hem de bebek açısından oldukça risklidir.

Etnobotanik çalışmalarda ülkemizde migren tedavisi amacıyla kullanıldığı bildirilen *Angelica sylvestris*, *Melissa officinalis*, *Fraxinus excelsior*, *Verbascum armeneum*, *Centaurea armena*, *Origanum majorana*, *Laurus nobilis*, *Veronica gentianoides*, *Pontilla anserina* gibi bitkilerin gebelik dönemindeki güvenlilikleri ile ilgili ya bilgi bulunamamıştır ya da EMA gibi kurumların raporlarında yeterli bilgi ve araştırma bulunmadığı için gebelik döneminde kullanımından kaçınılmalı uyarısı bulunmaktadır [52,54].

Menstrüasyonu uyarıcı etkileri amacıyla geleneksel olarak kullanıldığı bildirilen *Tanacetum parthenium*, *Lavandula officinalis*, *Petasides hybridus* gibi bitkiler gebelik döneminde uterusda da kasılma ve uyarıma bağlı düşük riskine sebep olabileceği için kullanılmamalıdır. *Zingiber officinalis* (zencefil), *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba* ile ilgili olarak kanıtlanmış veri bulunmamakla birlikte gebelik dönemi için kullanımlarından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir [46,50,52,58]. Pakistan'ın Kuzey Batı Sınır Eyaleti'nin kuzey kırsallarında yaşayan kadınların doğum kontrolü sağlamak amacıyla hangi bitkileri kullanıldığının araştırıldığı bir çalışmada *Zingiber officinalis*'in düşüğü indüklemek için kullanıldığı belirtilmiştir [59]. *Mentha piperita* uçucu yağlarının emenagog etki oluşturması ve plasentayı geçebilmesi nedeniyle dahilen alımından kaçınılmalıdır. Buna karşılık haricen kullanımda nane uçucu yağının güvenilir olduğu belirtilmiştir.

Gebelerde klinik araştırma ve deneysel çalışma yapılmasının etik olmaması nedeniyle bitkilerin bu dönem süresince güvenilirlikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte bazı bitkilerin eski tarihlerden buyana halk arasında istenmeyen gebeliği sonlandırmak için kullanılmış olması etkilerinin ve mekanizmaların anlaşılması amacıyla araştırmalara yön vermiştir. Bu amaçla sınırlı sayıda bitki üzerinde yapılan araştırmalarda menstrüasyonu uyaran ve uterusda kasılmalara yol açan bitkiler hâlihazırda gebelik döneminde kontrendike olduğu belirtilen bitkilerdir. Yeterli bilgi bulunmayan bitkiler ile ilgili olarak yapılan taramada “abort” ile sonuçlanan bir olgu /vaka sunumuna rastlanmamıştır ancak düşük doğum ağırlığının bildirildiği yayınlar mevcuttur [44]. Bu nedenle bitkilerin herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı kanıtlanana kadar da özellikle de dahilen kullanılmamaları gerekmektedir.

Tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin artan popülaritesi ve “doğal” olmaları nedeniyle nispeten güvenli oldukları inancına rağmen, bu varsayımı destekleyecek çok az veri bulunmaktadır. Doğal olması nedeniyle halk arasında zararsız-güvenilir olarak görülen bitkilerin ciddi yan etkilerine vurgu yapan araştırmalar bulunmaktadır. Bu yan etkiler, bitkilerin doğrudan toksik etkileri, kirletici maddelerin etkileri ve ilaçlarla ve / veya diğer bitkilerle etkileşimleri de dahil olmak üzere birçok farklı mekanizma yoluyla meydana gelebilir. Yaş, fizyolojik (gebelik)/patolojik (karaciğer-böbrek fonksiyon yetmezliği gibi) durumlarda yan etkilerin ortaya çıkmasında önemli faktörlerdir.

Gebelik dönemi söz konusu olduğunda ilaçların yan etkileri üzerinden riskleri düşünüldüğünde aynı riskin bitkisel ürünlerde de söz konusu olabileceği unutulmamalıdır. Etki ve yan etkileri bakımından araştırmaları yapılmış ilaçlara alternatif olarak düşünülen bitkisel ürünlerin araştırmalarının yetersiz olması ciddi sorunlar yaratabilir.

Sonuç olarak, sağlık profesyonellerinin tavsiyesi dışında, gebelik sırasında bitki ve bitkisel tıbbi ürünlerin kullanımı hem anne hem de bebek için ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hamile kadınların migren ataklarını tedavi etmek ve önlemek amacıyla danışmanlık almadan bitki ve bitkisel ürünleri kullanılmamaları konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Ayrıca yıllardır halk arasında kullanılan

ama yeterli araştırma ve veri bulunmayan bu bitkiler ile yapılacak çalışmaların artması ile güvenli alternatiflerin ortaya konulacağı da açıktır.

KAYNAKLAR

1. Şahin, E., Genç, F. (2018). Migren tedavisinde eczacının rolü. *Lectio Scientific*, 1(2), 8-20.
2. Olukman, M., Parlar, A., Orhan, E.C., Erol, A. (2006). Gebelerde ilaç kullanımı: Son bir yıllık deneyim. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 3(4), 255–261.
3. Caglayan, N., Yesiltepe-Oskay, U. (2015). Gebelikte migren: maternal ve neonatal sağlığa etkileri. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*, 31(1), 34–38.
4. Berkan, D. (1990). Gebelikte kullanılan ilaçların fetal ve neonatal zararları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 10(3), 173–177.
5. Fox, A.W., Diamond, M.L., Spierings, E.L.H. (2005). Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs*, 19(6), 465–481.
6. Şavlı, E. (2012). Paracetamol use in pregnancy. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29, 91–94.
7. Yıldız, A. (1992). Gebelikte ilaç kullanımı: Fetal toksisite ve teratojenite. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2(4), 227–238.
8. Gökçimen, A., Malas, M.A. (2003). Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikteki toksisite ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(3), 50–52.
9. Akyol, A., Erdemoğlu, K., Ertaş, M., Zarifoğlu, M., Dora, B., Göksan, B. (2011). Baş ağrısı tanı ve tedavi rehberi 2011 güncellenmiş şekli (10 Mart 2018). Erişim Adresi: http://okm.omu.edu.tr/okmm/okm_files/upl/files/basagrisi.pdf
10. Gürsoy, A., Ertaş, M. (2013). Migrende profilaktik tedavi. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 50(1), 30–35.
11. Silberstein, S.D. (2000). Migraine and Pregnancy. *Journal SOGC*, 700–707.
12. Milanlıoğlu, A., Tombul, T. (2013). Migren baş ağrısında ne yapmalıyız? (Vol. 20). Erişim Adresi: https://www.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD_20_1_40_47.pdf
13. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2. (15 Nisan 2018). Erişim Adresi: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/>
14. Galeotti, N., Ghelardini, C. (2013). St. John's wort reversal of meningeal nociception: A natural therapeutic perspective for migraine pain. *Phytomedicine*, 20(10), 930–938.
15. Çetin, M. (2011). Gebelikte psikotrop ilaç kullanımı: bir güncelleme. *Clinical Psychopharmacology*, 21(2), 21.

16. Tracy-Stickler, K.W. (2016). Migraine herbal home remedies from around the world. Erişim Adresi: <https://www.healthline.com/health/migraine-herbal-home-remedies-from-around-the-world>
17. Korkmaz, M. (2014). Kelkit (Gümüşhane) aktarlarında satılan tıbbi bitkilerin etnobotanik özellikleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 18(3), 60-80.
18. Yapıcı, İ.Ü., Hoşgören, H., Saya, Ö. (2009). Kurtalan (Siirt) ilçesinin etnobotanik özellikleri. Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi, 12, 191–196.
19. Sarı, A.O., Oğuz, B., Bilgiç, A., Tort, N., Güvensen, A., Senol, S.G. (2010). Ege ve Güney Marmara Bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler. Anadolu Journal of AARI, 20(2), 1–21.
20. Akan, H., Korkut, M.M., Balos, M.M. (2008). An ethnobotanical study around Arat Mountain and its surroundings (Birecik, Şanlıurfa). Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi, 20(1), 67–81.
21. Saraç, D.U., Özkan, C., Akbulut, S. (2008). Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. Biological Diversity and Conservation, 6(3), 57–66.
22. Güneş, F., Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. The cultivation of Turkey's geophytes and contributing new species or cultivars to the relevant endusties. Biological Diversity and Conservation, 4(1), 30–41.
23. Korkmaz, M., Fakir, H. (2009). Odun dışı bitkisel orman ürünlerine ilişkin nihai tüketici özelliklerinin belirlenmesi (Isparta iline yönelik bir araştırma). Süleyman Demirel Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, A(2), 10–20.
24. Sungur, T. (2007). Migren tedavisinde kullanılan fitoteratötikler. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fitoterapi Programı, Ankara.
25. Arıkan, Ayyıldız, Z.T. (2013). Astım modeli oluşturulan farelerde partenolatan akciğer histolojisi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi.
26. Pareek, A., Suthar, M., Rathore, G., Bansal, V. (2011). Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. Pharmacognosy Reviews, 5(9), 103.
27. Mills, E., Duguo, J., Perri, D., Koren, G. (2006). Herbal medicines in pregnancy and lactation an evidence-based approach. London.
28. Johnson, E.S., Kadam, N.P., Hylands, D.M., Hylands, P.J. (1985). Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. British Medical Journal 291(6495), 569–573.
29. Pfaffenrath, V., Diener, H., Fischer, M., Friede, M., Henneicke-von Zepelin, H. (2002). the efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis-a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. Cephalalgia, 22(7), 523–532.

30. Wider, B., Pittler, M.H., Ernst, E. (2015). Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4).
31. Mustafa, T., Srivastava, K.C. (1990). Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *Journal of Ethnopharmacology*, 29(3), 267–273.
32. Sasannejad, P., Saeedi, M., Shoeibi, A., Gorji, A., Abbasi, M., Foroughipour, M. (2012). Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial. *European Neurology*, 67(5), 288–291.
33. Yücel, Y. (2008). Migren Baş Ağrısında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Dicle Tıp Dergisi*, 35(4), 281–286.
34. Arulmozhi, D.K., Sridhar, N., Bodhankar, S.L., Veeranjanyulu, A., Arora, S.K. (2004). In vitro pharmacological investigations of *Sapindus trifoliatus* in various migraine targets. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3), 239–245.
35. Johnston, J. (2001). *Petasites hybridus* Monograph. *Alternative Medicine Review*, 6(2), 207–209.
36. Lipton, R.B., Göbel, H., Einhüpl, K.M., Wilks, K., Mauskop, A. (2004). *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*, 63(12), 2240–2244.
37. D’Andrea, G., Bussone, G., Allais, G., Aguggia, M., D’Onofrio, F., Maggio, M., Benedetto, C. (2009). Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurological Sciences*, 30(S1), 121–124.
38. Shah, P.P., Mello, P.M.D. (2004). A Review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. *Natural Product Radiance*, 3(4), 214–221.
39. Wharf, C. (2008). *Community Herbal Monograph on Mentha X Piperita L., Folium*. Ema/Hpmpc, (September), 4–8.
40. Ernst, E., Pittler, M.H. (2000). The efficacy and safety of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): An update of a systematic review. *Public Health Nutrition*, 3(4 A), 509–514.
41. Ernst, E. (2002). Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109(3), 227–235.
42. Yao, M., Ritchie, H.E., Brown-Woodman, P.D. (2006). A reproductive screening test of feverfew. Is a full reproductive study warranted? *Reproductive Toxicology*, 22(4), 688–693.
43. Shinde, P., Patil, P., Bairagi, V. (2012). Herbs in pregnancy and lactation: a review appraisal. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9), 3001–3006.
44. Kennedy, D.A., Lupattelli, A., Koren, G., Nordeng, H. (2016). Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1–9.

45. EMA-HMPC. (2012). Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe rhizoma. EMA/HMPC/577856/2010, 44(March), 49.
46. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2009). Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L., Herba (Well-established medicinal use), (November), 1–9. <https://doi.org/EMA/HMPC/101304/2008>
47. Basch, E., Foppa, I., Liebowitz, R., Nelson, J., Smith, M., Sollars, D., Smith, M. (2009). Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(2), 63-78.
48. Pal, R., Mukherjee, A., Saha, A. (2013). Exploring post-coital anti-fertility activity with toxicological and hormonal profiling of *Sapindus trifoliatus* Linn. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3(5), 53-60.
49. Chemical Information Review Document for Butterbur (*Petasites hybridus*, ext.) [CAS No. 90082-63-6] Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program. (2009). Erişim Adresi: <http://ntp.niehs.nih.gov/>
50. Dugoua, J.J., Mills, E., Perri, D., Koren, G. (2006). Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 13(3), 277-284.
51. Golalipour, M.J., Ghafari, S., Maleki, A., Kiani, M., Asadi, E., Farsi, M. (2011). Study of embryotoxicity of *Mentha piperita* L. during organogenesis in balb/c mice. *International Journal of Morphology*, 29(3), 862–867.
52. European Medicines Agency (17.06.2018) Erişim Adresi: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
53. Ravindran, P.N. (2017). *The Encyclopedia of Herbs and Spices - P N Ravindran - (2nd ed.)*. London: CABI. Erişim Adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=6pJNDwAAQBAJ&pg=PA46&lpg=PA46&dq=Angelica+sylvestris+L+pregnancy&source=bl&ots=L95WRpw1iR&sig=BsbPPoNzb7aOQnrQEOPOJqOauEw&hl=tr&sa=X&ved=2ahUKEwjMreW5grcAhWsApoKHRCZA2QQ6AEwCHoEC-AkQAQ#v=onepage&q=Angelica+sylvestris>
54. EMA-HMPC. (2012). Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, folium Final.
55. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2009). Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L., Herba (Well-established medicinal use), (November), 1–9. <https://doi.org/EMA/HMPC/101304/2008>
56. Romm, A. (2013). Zoë-Gardner, M.M. (Ed). *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook, Second Edition*, New York: CRC Press.
57. Rouhi-Boroujeni, H., Khoddami, M., Khazraei, H.R., Dehkordi, E.B., Rafieian-Kopaei M. (2017). Supplement Issue: biological science hypolipidemic herbals with diuretic effects: A Systematic Review, 8(2), 21–28.

58. O'Hara, M., Kiefer, D., Farrell, K., Kemper, K.(1998). A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine*, 7, 523- 536.
59. Shah, G.M., Khan, M.A., Ahmad, M., Zafar, M., Khan, A.A. (2009). Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. *African Journal of Biotechnology*, 8(9), 1959-1964.