

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HASTALIKLARINDA
KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLER**

FİTOTERAPİ PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Uz. Dr. Ş. Feyza POLAT
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

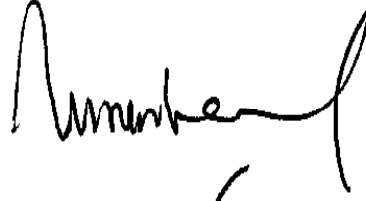
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma ERGUN

ANKARA
Ocak 2010

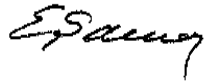
T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

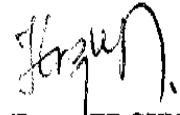
Tez Savunma Tarihi : 28/ 01/2010



Gazi Üniversitesi
Prof.Dr.Turhan BAYKAL
Jüri Başkanı



Prof.Dr.Engin ŞARER
Ankara Üniversitesi



Prof.Dr.Fatma ERGUN
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	I
İçindekiler.....	II
Şekiller, Resimler	V
Tablolar.....	VII
Semboller, Kısaltmalar.....	VIII
Önsöz.....	X
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.İnfanıl Kolik.....	5
2.1.1.İnfanıl Kolik Tanımlaması.....	5
2.1.2.Oluş Nedenleri.....	6
2.1.3.Klinik Tanı.....	9
2.1.4.Tedavi.....	10
2.2. <i>Foeniculum vulgare</i>	13
2.2.1.Tanım.....	13
2.2.2.Diğer Dillerdeki İsimleri	13
2.2.3.Tarihçe.....	13
2.2.4.Botanik Özellikleri.....	14
2.2.5.Kimyasal Yapı.....	17
2.2.6.Farmakolojik Çalışmalar.....	18
2.2.7.Tedavide Kullanılışı.....	23
2.2.8.Piyasa Preparatları.....	24
2.2.9.Dozaj Ve Veriliş Yolları.....	29
2.2.10.Yan Etki-Toksisite.....	30
2.3. <i>Matricaria recutita L.Reuschert</i>	33
2.3.1.Tanım.....	33
2.3.2.Sinonimleri ve diğer dillerdeki isimleri.....	33

2.3.3.Tarihçe.....	33
2.3.4.Botanik özellikleri.....	34
2.3.5.Kimyasal Yapı.....	38
2.3.6.Farmakolojik Çalışmalar.....	39
2.3.7.Tedavide Kullanımı.....	46
2.3.8.Piyasa Preparatları.....	47
2.3.9.Dozaj Ve Veriliş Yolları.....	52
2.3.10.YanEtki-Toksisite.....	53
2.4.Echinacea purpurea (L.) Moench	56
2.4.1.Sinonimleri Ve Diğer Dillerdeki İsimleri.....	56
2.4.3.Tarihçe.....	56
2.4.4.Botanik özellikleri.....	58
2.4.5.Kimyasal Yapısı.....	60
2.4.6.Farmakolojik Çalışmalar.....	62
2.4.7.Tedavide Kullanımı.....	69
2.4.8.Piyasa Preparatları.....	70
2.4.9.Dozaj Ve Veriliş Yolları.....	72
2.4.10.Yan Etki-Toksisite.....	73
2.5.Beta Glucan (Beta Glukan).....	76
2.5.1.Sinonimleri.....	76
2.5.2.Tarihçe.....	76
2.5.3.Kaynakları Ve Kimyasal Yapısı.....	77
2.5.4.Farmakolojik Etkileri.....	78
2.5.5.Beta Glukanın Kullanımı.....	86
2.5.6.Piyasa Preparatları.....	87
2.5.7.Toksik Etki-Yan Etki.....	89
2.6. Simethicone (Simetikon).....	91
2.6.1.Kimyasal Yapısı.....	91
2.6.2.Tanımlama.....	92
2.6.3.Farmakoloji.....	92
2.6.4.Tedavide Kullanımı.....	93

2.6.5.Dozaj.....	95
2.6.6.Piyasa Preparatları.....	96
2.6.7.Yan Etki- Toksik Etki.....	96
2.7.Çocukluk Çağı Hastalıklarında Bitkisel İlaçlarla Yapılan Diğer Çalışmalar.....	97
3.MATERYAL.....	103
4.YÖNTEM.....	104
5.BULGULAR.....	107
6.TARTIŞMA.....	112
7.SONUÇ.....	116
8.ÖZET.....	118
9.SUMMARY.....	120
10.KAYNAKLAR.....	122
11.EKLER.....	142
12.ÖZGEÇMİŞ.....	143

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Beta Glukan'ın Kimyasal Yapısı.....77

Şekil 2: Simetikon'un Kimyasal Yapısı.....91

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1:	<i>Foeniculum vulgare</i> genel görünüm.....	14
Resim 2:	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.....	15
Resim 3:	<i>Foeniculum vulgare</i>	16
Resim 4:	Almanya’da satılan bazı <i>F.vulgare</i> preparatlarına örnekler.....	26
Resim 5:	Piyasadaki <i>F.vulgare</i> çaylarına örnekler.....	27
Resim 6:	<i>Matricaria recutita</i> L.Rauschert.....	35
Resim 7:	<i>Matricaria recutita</i> çiçekleri.....	36
Resim 8:	Almanya’da satılan bazı <i>M.recutita</i> preparatı örnekleri	50
Resim 9:	Piyasadaki bazı bazı <i>M.recutita</i> çaylarına örnekler.....	51
Resim 10:	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.....	59
Resim 11:	<i>Echinacea purpurea</i> çiçeği.....	59
Resim 12:	<i>Echinacea purpurea</i> ’nın genel görünümü.....	60
Resim 13:	Almanya’da satılan bazı <i>E.purpurea</i> preparatları.....	71
Resim 14:	<i>E.purpurea</i> içeren bazı preparat örnekleri.....	72
Resim 15:	Avrupa’da satılan bazı Beta Glukan preparatları.....	88
Resim 16:	Türkiye’de satılan bazı Beta Glukan preparatları.....	88

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1:	Tedavi Gruplarına Göre Düzelmeler Oranları.....	107
Tablo 2:	Tedavi Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı.....	107
Tablo 3:	Tedavi Gruplarına Göre Bebeklerin Yaş Ortalamaları.....	108
Tablo 4:	Papatya Çayı Verilen Bebeklerde Tedavi Sonuçları.....	109
Tablo 5:	Rezene Çayı Verilen Bebeklerde Tedavi Sonuçları.....	110
Tablo 6:	A Kodlu Preparat Verilen Bebeklerde Tedavi Sonuçları.	111

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

1. AIDS (Acquired Immun Deficiency Syndrome-Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu)
2. BHP (British Herbal Pharmacopoeia)
3. C.A.M. (Complementary and Alternative Medicine-Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp)
4. COX-2 (Siklooksijenaz-2)
5. CRP (C-Reactive Protein)
6. DEAE (Diethylaminoetil)
7. DNA (Deoksiribonükleik Asit)
8. E.S.C.O.P. (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy-Avrupa Bilimsel Fitoterapi Birliği)
9. EPS (Echinacea Purified Polisaccharides)
10. FDA (Food and Drug Administration-Gıda ve İlaç İdaresi)
11. GRAS (Generally Recognized as Safe)
12. HDL (High Density Lipoprotein-Düşük Dansiteli Lipoprotein)
13. HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
14. IL-1 (Interleukin-1)
15. IL-6 (Interleukin-6)
16. IFN- gamma (İnterferon-gamma)
17. LAK (Lymphokine-Activated Killer)
18. LDL (Low Density Lipoprotein-Düşük Dansiteli Lipoprotein)
19. m RNA (Messenger Ribonükleik Asit)
20. NF- κ B (Nükleer Faktör kappa-B)
21. NHED (Naturopathic Extract Ear Drops)
22. NK (Natural Killer)
23. OTC (Over-the-counter)
24. Ph.Eur. (Avrupa Farmakopesi)
25. PG2 (Prostaglandin 2)
26. PMN Lökosit (Polimorfnükleer lökosit)

27. RF (Recognizing Factor)
28. TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor alpha -Tümör Nekroze edici Faktör-alfa)
29. UV-B (Ultraviolet-B)
30. ÜS YE (Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu)
31. WHO (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü)

ÖNSÖZ

Öncelikle Farmakognozi Anabilim Dalı içinde yer alan Fitoterapi programına biz hekimleri kabul etme inceliğini gösteren başta Sayın Prof. Dr. Ekrem SEZİK olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Turhan BAYKAL'a ve tüm Öğretim Üyelerine,

Tez konumu belirleyerek bana yardımda sınır tanımayan, moral veren, motive eden çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatma ERGUN'a,

İstatistik konusunda yardım aldığım istatistikçi Andaç YILDIRIM'a, özet çevirimde düzeltmelerimi yapan değerli arkadaşım Dr. Kübra TEMUÇİN ve kızı sevgili Pınar AYYILDIZ'a,

Ayrıca tez yazma aşamasında bana her zaman destek olan çocuklarım Emir ve Efe'ye ve manevi desteği ile bana güç veren eşime sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Uzman Dr. Ş.Feyza POLAT
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanı

1. GİRİŞ

Son zamanlarda batı ülkelerinde çocukluk çağı ve adolesan dönemde hastalıkların önlenmesi ve akut veya kronik hastalıkların tedavisinde sağlık desteği olarak tamamlayıcı ve diğer tıp sistemlerine doğru eğilim görülmektedir. Bitkisel ilaçlar ise bu tedaviler arasında en sık kullanılanıdır. 1998'de A.B.D.'de bitkisel ilaçlar ve diğer gıda destekleri için 3.5 milyar dolar harcanmıştır. Bu ürünler çocukların tedavisi için anne ve babalara pazarlanmaktadır (1). Ayrıca yine A.B.D.'de diğer tıp sistemleri 1990'dan 1997'ye kadar olan yıllar içinde % 33.8'den % 42.1'e, diğer tıp sistemleri uygulayıcılarını ziyaret edenlerin sayısı % 36.3'den % 46.3'e çıkmıştır (2). A.B.D. ulusal halk istatistikleri raporuna göre erişkinler 2002 yılında % 36, 2007 yılında ise % 38 oranında bu tür tedavileri tercih ederlerken, çocuklarda kullanım oranı 2007 yılında % 12 civarında bulunmuştur (3). Almanya'da 2005 yılında 118.085 kişiyi kapsayan bir alanda çalışan 516 aile hekimi ile yapılan ulusal halk sağlığı çalışmasında hekimlerin % 51'nin tamamlayıcı ve diğer tıp sistemlerini desteklediği ve onayladığı, bu tedaviler içerisinde fitoterapinin % 67 oranında önemli bir yer tuttuğu tespit edilmiştir (4).

A.B.D.'de diğer tıp sistemlerini tercih eden 13-17 yaş arası grubun yaklaşık % 75'i bitkisel ilaç kullanmıştır (1). Yine A.B.D.'de 2001 yılında çocuk acil polikliğinde hastaların aileleri ve bakıcıları ile 3 ay süreyle bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya katılanlar tarafından, bitkisel tedavilerin halk arasında daha az toksik ve çeşitli hastalıklar için kullanılan geleneksel ilaçlardan daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bitkisel tedaviyi tercih eden hastaların % 80'i bu tedavileri ya arkadaşlarından ya da yakınlarından öğrenerek uygulamış ve sadece % 45'i bu tedavi ile ilgili olarak çocuk hekimi ile konuşmuştur. Bu kullanıma itiraz etmelerine rağmen çoğu çocuk hekimi ve birinci basamak hekimi bu gerçeği göz ardı

edememektedir (5). Yararları olduğu kadar zararlı etkilere de sahip olabilen bitkisel tedaviler büyümekte olan bir endüstriyi meydana getirmektedir. Anne ve babaların, bitkisel tedaviyi düşündüklerinde bu tedavinin etkinlik ve emniyeti açısından bilgi sahibi olmaları gerekir. Doğallık, güvenilirlik ile karıştırılmamalıdır. Bitkisel tedavilerde beklenmedik toksik etkiler ortaya çıkabilir (6).

A.B.D.'de pediatrik sağlık personelinin çocuklarda bitkiler ve gıda destekleri ile ilgili görüşleri konusunda bir çalışma yapılmıştır. 204 pediatri hemşiresi ve pediatristin sadece % 42'si çalışmaya katılmıştır. %18'i 6 aydan daha küçük çocuklarda, %35'i ise 24 aydan daha küçük çocuklarda güvenli olduğunu düşünmüştür. Sadece % 7'si ebeveynlere, bu tür ilaçları evlerinden hastanedeki çocuklarına getirmeleri için izin verilmesi gerektiğini düşünürken, bu oran ilaç, bir uzman tarafından reçeteye yazılmış ise % 35'e çıkmıştır. Katılımcıların % 92'si bitkisel ilaçlar ve gıda desteklerinin FDA (Food and Drug Administration) tarafından yakından izlenmesi gerektiğini düşünmektedir (7).

Otizm, kistik fibrozis, romatoid artrit veya astım gibi kronik hastalığı olan çocukların aileleri de bitkilerle tedaviye başvurabilmektedir. Bu aileler sıklıkla klasik tedavi yöntemlerinin dışında diğer tıp sistemleri ile tedavi arayışı içindedirler. Çocuklarda bitkisel tedavilerin etkileri ile ilgili bilgiler azdır. Bitkisel tedavilerin yararları konusundaki iddialar bilimsel araştırmalara dayandırılmalıdır. Bilimsel kriterler; biyolojik uyumluluk, araştırma sonuçlarının birbiriyle uyumu, doz cevap ilişkisi, değişik yöntemler kullanılarak yapılan farklı içeriklerdeki araştırmaların tekrarlanabilirliği ve sebep sonuç ilişkisini kapsamalıdır (6).

Hekimlerin klasik tedavi sistemlerinin yanında bitkilerle tedaviden yararlandıkları görülmektedir. Çocuklarda hızlı büyüme dönemi nedeniyle dikkatli olmak gerekir. İlaç dozları erişkin dozlarının yarısı kadar

olmalı veya hekim tarafından düzenlenmelidir. Önce düşük dozlarda başlanmalı, yan etki görülmezse ve gereksinime göre arttırılmalıdır. Aynı zamanda birden fazla ilaç alınmamalıdır. Belli bir süre kullandıktan sonra semptomlar düzelmiyor veya kötüleşme oluyorsa ayrıntılı muayene ve tetkik gerekmektedir (8).

Yukarıda kısaca açıklanan konular, her çeşit bitkisel ilacın özellikle çocuklarda son derece dikkatli kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu konular göz önüne alınarak yaşamın özellikle ilk 3 ayında bebeklerin üçte birinde görülebilen infantil kolik tedavisi ile ilgili olarak prospektif, karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. Ülkemizde ilk kez bu çalışmayla anne sütü almakta olan, zamanında doğmuş ve infantil kolik tanısı konmuş bebeklere 3 ayrı tedavi [rezene çayı, papatya çayı ve simetikon içeriğine sahip (tarafımızdan A olarak kodlandırılan preparat)] verilerek iyileşme oranları karşılaştırılmıştır.

Yapılan klinik çalışma Kasım 2006 tarihinde Türkiye Milli Pediatri Derneği tarafından düzenlenen 50. Milli Pediatri Kongresi'nde bildiriler bölümüne kabul edilerek [PP-051(Ref.350)] sunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde infantil kolik tanımlaması, oluş nedenleri, klinik tanısı ve tedavisi ile infantil kolik tedavisinde kullanılan papatya, rezene ve kimyasal bir terapötik olan simetikon ile ilgili genel bilgiler verildikten sonra ayrıca çocukluk çağında tamamlayıcı ve destek tedavi olarak verilebilen ekinaseya ve beta glukan ile ilgili bilgiler ve çocuklarda bitkilerle tedavi konusunda dünyada yapılan diğer klinik çalışmalar yer alacaktır.

2.1. İnfantil Kolik

2.1.1 İnfantil Kolik Tanımlaması

Yaşamın ilk birkaç ayında bebeklerin aşırı ve ısrarlı bir şekilde ağlaması çocuk hekimi, ebeveyn ve özellikle anne için sıkıntı verici bir durum olabilmektedir. Hollanda'da 15 topluluğun çalışması temel alınarak yapılan değerlendirmede infantil kolik oranı % 5-19 (9), 547 anne ve bebeği kapsayan başka bir çalışmada ise ilk 3 ayda kolik görülme oranı % 6.4 olarak tespit edilmiştir (10).

Şiddetli ağlama yaşamın ilk 3 ayı boyunca gelişimin bir parçası olarak görülebilir. Bu sürede bebekler günde ortalama 2 ile 2.5 saat ağlarlar, bu ağlama nöbetleri 7. haftada en üst noktaya ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalmaya başlar (11).

Hekim ve ebeveyn kolik terimini aşırı ağlayan ve huzursuz bebekleri tanımlamada kullanırlar. En sık kabul görmüş kolik tarifi Wessel tarafından 1954 yılında yapılmıştır ve üç kritere dayandırılmıştır (12). Bu üç kriter şunlardır: iyi beslenen ve sağlıklı bir bebekte günde 3 saatten, haftada 3 günden ve 3 haftadan daha uzun süre ile ağlama nöbetleri meydana gelmesi. Bu tanımlama kolikle ilgili klinik çalışmalarda sürekli olarak kullanılmıştır. İnfantil kolikteki motor davranışlar da 1954 yılında tanımlanmıştır (12). Bebekler genellikle akşamları yüzde kızarma, alnını kırııştırma ve yumruklarını sıkma gibi motor davranışlarla birlikte ağlama atakları geçirirler. Ayaklarını karnına doğru çekme ve yüksek sesli çığlık atma şeklinde görülür (13).

Davranışsal özellikler genellikle kolikin oluşum zamanı, nöbet şeklinde ağlamalar ve bunlarla ilgili davranışlardır (14). Kolik tipik olarak 2. haftada başlar ve genellikle 4. ayda düzelir. Ağlamalar öğleden sonra ve akşamları yoğunlaşır. Nöbetler bu şekilde devam eder, önceden tahmin

edilemez ve birdenbire meydana gelir. Çevresel faktörlerle ilişkili görülmemiştir. Bebek beslenme ile bile yatıştırılmaz (13).

2.1.2 Oluş Nedenleri

İnfanıl kolik olarak adlandırılan durumun sebebi tam olarak saptanamamıştır. Aşırı ağlamanın altında yatan organik sebepleri değerlendirme yapılırken her zaman akılda tutulmalıdır (15). Ağlayan bebeklerde % 5 ten daha az oranda organik nedenler saptanmıştır (13, 14, 16). Gastrointestinal hastalıklar, psikososyal ve nörolojik gelişime bağlı nedenler infanıl kolik nedenleri arasında sayılmaktadır.

2.1.2.1. *Aşırı ağlayan bebeklerde organik nedenler (13)*

Santral sinir sistemi ile ilgili nedenler :

Santral sinir sistemi anomalileri (tip 2 chiari malformasyonu: arka beyin, omurga ve kafa tabanının mezodermal yapıları ile ilgili karmaşık bir malformasyondur.)

İnfanıl migren

Subdural hematoma

Gastrointestinal Nedenler :

Kabızlık

İnek sütü proteini intoleransı

Gastroözafageal reflü

Laktoz intoleransı

Rektal fissür

Enfeksiyöz nedenler.

Menenjit

Otitis media

Üriner enfeksiyon

Viral enfeksiyonlar

Travma:

Şiddete maruz kalma

Korneal abrazyonlar

Gözde yabancı cisim

Kırıklar

Saç turnike sendromu

Organik nedenler genellikle kolay tanınır. Bu nedenle bebek ağlamalarının nedenlerine karar verirken organik nedenler ekarte edildikten sonra infantil kolik düşünülmelidir (15).

2.1.2.2. Infantil kolik nedenleri:

2.1.2.2.1. Gastrointestinal nedenler

Gastrointestinal hastalıklar, bebeğin bacaklarını karnına çekerek ve yüzünü buruşturarak ağlaması nedeniyle kolikle karıştırılabilir. Aşırı ağlama veya kolon fonksiyonundan kaynaklanan gaz üretimi, barsak lümeninde gaz oluşumu ve hava yutmaya sebep olabilir. Ağlama nöbetleri sırasında çekilen radyolojik görüntülerde normal görünüm saptanmıştır (15).

İnsan ve inek sütü proteinine alerjinin de kolik oluşumunda rol oynadığı düşünülmüştür (15,17). Karın ağrısı ve kolik durumunun hiperperistaltizm sonucu oluştuğu konusunda spekülatif görüşler vardır. Kolik semptomlarının antikolinerjik maddelerin kullanımı ile azalması bu teoriyi desteklemektedir. Motilin gibi intestinal hormonlar kolik oluşumunda rol oynayabilirler. Motilin, vazoaktif intestinal peptit ve gastrin değerleri yaş kontrollü bir grupta değerlendirilmiş, vazoaktif intestinal peptit ve gastrin değerlerinde farklılık bulunmamıştır. Fakat kolik semptomlu bebeklerde motilin, koliksiz bebeklere nazaran daha yüksek bulunmuştur (15).

2.1.2.2.2. Psikososyal nedenler:

Kolik semptomlarının psikososyal nedenlere de bağılı olarak ortaya çıkabileceğini göstermek amacıyla yapılan çalışmalarda bu mekanizmayı destekleyen hiçbir kanıt bulunamamıştır. Uzmanlar ağrısı olmayan bebeklerin dahi günde 2 kez ağladığını belirtmektedir (18). Kolikle ilgili bir diğer hipotez de kolik, geçimsiz karakterin erken bulgusu olarak düşünülmesine rağmen bu hipotez prospektif çalışmalarla desteklenmemiştir (18).

İnfantil kolik düşünülen bebeklerin ebeveynleri anne ve babalık görevlerini yerine getiremediklerini düşünebilirler. Anne ve babanın kişiliği veya huzursuzluğunun kolik semptomlarına yol açabileceğine dair kanıt yoktur (19).

2.1.2.2.3. Sinirsel gelişime bağılı nedenler:

Çalışmalar infantil kolikteki ağlamaların, normal ağlamanın en son noktası olabileceğini göstermektedir. Ağlayan kolikli bebek örnekleri (örneğin; öğleden sonra ve akşamları ağlayan bebeklerin 6. haftada en üst noktaya ulaşması) normal bebeklerdeki ile aynıdır. Bununla birlikte kolikli bebekler daha uzun ağlar ve ağlama bir kez başladıktan sonra daha zor yatıştır. Çoğu bebekte 4. aya yaklaştıkça ağrının azalması sinirsel gelişimle ilgili görüşü destekler görünmektedir (20).

Son zamanlarda serotonin-melatonin teorisi üzerinde durulmaktadır. Artmış serotonin konsantrasyonu intestinal kramplara, melatonin ise intestinal düz kasların relaksasyonuna neden olmaktadır. Akşamları pik değerlerine ulaşan bu iki hormondan doğumda sadece serotoninin sirkadyan ritm (insan vücudunun biyoritmi) üzerine egemenliği

vardır. Melatonin relaksasyon etkisini , sirkadyan ritmin başladığı 3. aya kadar gösteremez. Kolik krampları 3. ayda giderek kaybolur (21).

2.1.3. Klinik Tanı (13)

Klinik tanı için aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

1. Aşırı ağlaması olan bebekte altta yatan organik bir hastalık olabilir. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ağlamanın organik nedenli olup olmadığı konusunda öncelikle fikir vermektedir.
2. Pediatrist, bebeğin davranışları ile ilgili olarak ağlama nöbetlerinin oluşum zamanı ve süresini öğrenmelidir.
3. Apne, siyanoz veya solunum sıkıntısı hikayesi öncelikle pulmoner ve kardiyak hastalıklara bağlı olabilir.
4. Bebekte kusma varsa kusmanın sıklığı ve miktarının saptanması gastroözafageal reflü ve pilor stenozunu ekarte etmek açısından önemlidir.
5. Fizik muayene bebek ebeveynin kucağında iken yapılan dikkatli bir gözlem ile başlar. Bebek letarji (uykuya eğilim), deride solukluk ve solunum sayısındaki artış açısından gözlenmelidir. Rektal ateş 38°C'den daha yüksek ve bebekte yetersiz kilo alımı varsa enfeksiyona, gastrointestinal sisteme ya da sinir sistemine bağlı bir hastalığın belirtisi olabilir ve ileri tetkik ve tedavi gerektirir. Muayene sırasında bebeğin tüm giysileri çıkarılarak herhangi bir travma geçirip geçirmediği, kırık yönünden incelenerek şiddete maruz kalıp kalmadığı kontrol edilmelidir. Muayene ebeveynin kucağında ya da muayene masasında yapılmalıdır. Muayene ailenin şüphelerini gidermelidir (13).

6. Eğer çocuğun kilo alımı ve fizik muayenesi normalse laboratuvar testleri ve radyolojik incelemeler gereksizdir (15).

2.1.4. Tedavi

Kolik tedavisinde izlenecek yol, hekimin onayı ile ebeveyn tarafından dikkatle uygulanmalıdır (22).

Beslenme:

İnek sütü ve biberonla beslenen bebeklerde kolik sıklığı aynıdır. Anne sütü veren anneler bebeklerini emzirmeye devam etmelidir (13, 23). Anne sütünün erken kesilmesi kolik semptomlarını düzeltmediği gibi, bebeğin anne sütünün yararlarından mahrum kalmasına neden olur. Bebeklerini emziren annelerin diyetinden süt ürünleri, yumurta, buğday ve kuruyemişin çıkarılmasının tedavi edici olabileceği düşünülmektedir (13, 24).

Kolikli ve biberonla beslenen bebeklerin hangi karışımlarla besleneceği konusunda aileler bilgi sahibi olmak istemektedir. Soya bazlı karışımların kolik semptomlarında düzelme sağladığı belirtilmekle birlikte bebekte soyaya karşı alerji gelişebilir (13). Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi soya karışımını kolik tedavisinde önermemektedir (25). Laktaz enzimi içeren veya zengin lifli karışımlar da kolik tedavisinde yarar sağlamamıştır (25). Hipoallerjenik karışımlar (kazein veya Whey hidrolizat gibi) inek sütü intoleransı olan bebeklere verilmektedir (13, 26).

İlaç Tedavisi:

Simetikon: Barsak gazlarına bağlı kolik nöbetlerini azaltan güvenilir bir terapötik maddedir. Mukusun yüzey gerilimini azaltarak, barsak lümeninde gaz baloncuklarının yüzey gerilimini değiştirerek ve birleşmelerini önleyerek etkiler. Barsak gazlarının kolayca dışarı atılmasını sağlar. İntestinal emilimi yoktur, ancak etkinliği tartışmalıdır (27).

Disiklomin: Antikolinerjik maddelerin kolik tedavisinde plaseboda daha etkili olduğu saptanmıştır. Fakat apne görülebilir ve 6 aylıktan daha küçük bebeklerde çok uzun süre kullanılmamalıdır (25).

Simetropyum: İtalya’da infantil kolik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Plaseboya göre ağlama krizlerinin süresini kısalttığı gösterilmiştir. Yan etki olarak uykusuzluk görülmüştür. Hayatı tehdit edici bir olgu bildirilmemiştir (28, 29).

Diğer Tedaviler:

Papatya, mine, meyan, rezene ve melisa içeren bitkisel çay karışımlarının kolikli bebeklerde ağlamayı azalttığı gösterilmiştir (30). Bitkisel ürünlerin çeşitliliği, etki gücü ve dozajındaki standardizasyon eksikliği, normal gıdalarla potansiyel etkileşimleri nedeniyle kullanımları sırasında ebeveynler dikkatli olmalıdır (13).

Kolikli bebeklerde ağlamanın azaltılması ile ilgili olarak değişik başka girişimlerde bulunulmuştur. Araba simulatörleri, nazik yatıştırıcı hareketler, aşırı uyarıdan kaçınma, emzik kullanma önlem olarak kucağa alma ve sarılma, ana kucağında taşımak önerilen tekniklerdendir (31). Beşikte yatırıp sallamak ve bebek masajı, belirtilerde değişiklik yapmamıştır (32). Son yıllarda kullanılan kiropraktik tedavi ile bebeğin

omurgası boyunca yapılan özel masajla rahatlama sağlanmaya çalışılmaktadır (33,34).

Gripe Water

Kakule, papatya, tarçın, karanfil, dereotu, rezene, zencefil, melisa, meyan ve civanperçemi gibi bitki ve bitki uçucu yağlarını taşıyan bir üründür. Bu rn gaz oluşumunu ve dispepsiyi azaltıcı etkisi olduğu iddiasıyla pazarlanmaktadır. Fakat tamamen risk taşımayan bir ürün değildir. Bu ürünü seçen annelerin şeker ya da alkol taşımayan karışımlarını tercih etmeleri gerekmektedir (13,35).

Sonuç olarak infantil kolik etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, aileyi endişelendiren ve bebeklerin ilk aylarda en sık doktora gitme nedeni olup 4-5 ay içinde kendiliğinden geçen, çeşitli önlemlerle bebeğin kısmen rahatlatıldığı geçici bir durumdur.

2.2. *Foeniculum vulgare* (Rezene) *Foeniculi fructus* (Apiaceae)

2.2.1 Tanım

Foeniculum vulgare Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*'nin kuru şizokarp meyva ve merikarplarını içerir. Kuru drog hesaplandığında 40 ml/kg dan daha az olmamak üzere uçucu yağ içerir. Uçucu yağ % 60' dan az olmamak üzere anetol ve % 15'den daha az olmamak üzere fenkon içerir (36).

2.2.2 Diğer dillerdeki isimleri

Al.	Fenchelsaat
Fr.	Fruit de Fenouil
İng.	Fennel
İt.	Finocchio.

Türkiye'de, çeşitli bölgelerde doğal olarak yetişen *Foeniculum vulgare*'ye arapşaçı, irizyan, mayana, raziyane, cumhur (Burdur), çumra, rezdane, rezdene, sincibil, sincilip (Adana) gibi isimler verilmektedir (37).

2.2.3 Tarihçe

Rezenenin orijinal Yunan tür ismi Marathron'dur. İnce büyüyen anlamındaki marainodan türemiştir. Şimdiki tür ismi *Foeniculum* Romalılardan alınmıştır. Rezenenin tedavide kullanımı Ayurvedik, Çin ve Japon Kampo gibi diğer geleneksel tedavi sistemleri içinde de yer almaktadır. Rezene Anadolu ve Avrupa'da ilk çağlardan beri bilinmektedir (38).

2.2.4 Botanik Özellikleri

2.2.4.1. Makroskopi

Foeniculum vulgare Miller subsp. *vulgare*, türe bağlı olarak yıllık, iki yıllık veya çok yıllık bir bitkidir. Acı ve tatlı 2 varyetesi vardır (*F.vulgare* subsp. *vulgare* var. *dulce*, *F.vulgare* subsp. *vulgare* var. *vulgare*) (39).

Gövde, 1-1.8 m boyunda dik, silindirik, tüysüz, dallanmış, donuk mavimsi, yeşil renkte çok yıllık ve kuvvetli (keskin) anason kokuludur.Taban yaprakları üçgenimsi veya üçgenimsiden-ovate 30x15 cm' ye kadar (ya da daha fazla) 3-4 pinnatlıdır. Uç segmentler 40x0.5mm'ye kadar filiformdur. Yaprak sapları geniş, kın gibidir. Gövde yaprakları az, taban yapraklarına benzer fakat daha küçüktür. Işınlar 8-15 adet olup 10-40 mm uzunluğunda ve eşit değildir. Brakte ve brakteol yoktur. Çiçek sapı 1-7 mm uzunluğundadır. Her umbellada 18-25 çiçek bulunur; petaller sarı renkli. Meyve ovoid-oblong tüysüz, belirgin çıkıntılı ve 4-4.5x0.5 mm uzunluğundadır (40).



Resim 1: *Foeniculum vulgare* genel görünüm (images.google)



Resim 2: *Foeniculum vulgare* Mill. (Atlas of Medicinal Plants)



Resim 3. *Foeniculum vulgare* (images.google/tea-of-chinese.com)

Yayılış:

Rezene, doğal olarak Akdeniz Bölgesinde, Türkiye’de Kuzey Anadolu Bölgesinde yetişir (37,40). Türkiye’de ve dünyanın bazı ülkelerinde (Mısır, Çin, Hindistan, İtalya, Almanya, Bulgaristan, Romanya) kültürü yapılır. Türkiye’de kültürü yapılan rezenenin tatlı ve tek yıllık varyetesidir (39). Kuzey yarıküre ormanlarında, nehir kıyılarında, ekili alanların yakınında, yaklaşık 0- 1200 metre yükseklikte yetişir (40).

2.2.4.2 Mikroskobi

Toz halindeki drogun renkleri gri- kahverengiden gri- sarıya kadar değişmektedir. Kloralhidrat reaktifi R solusyonu kullanılarak mikroskop altında incelenir. Geniş salgı kanallarının sarı renkli parçaları, çoğunlukla sarımsı kahverengi çeperli poligonal epitel hücrelerinden yapılmış olup, sıklıkla 2 µm’dan 9 µm’a kadar genişlikte ince çeperli enine uzanmış hücrelerdir, endokarp parke tarzında dizilişe sahiptir. Mezokarp parenkiması ağ şeklindedir, tepesinde çok sayıda iletim demetleri sıklıkla dar odun boruları ile birlikte bulunur, endosperm çok fazla sayıda alevron

taneleri ve çok küçük kalsiyum oksalat kristalleri içerir. Karpofordaki bazı iletim demetlerinde de kalsiyum oksalat kristalleri bulunmaktadır. (36).

2.2.5. Kimyasal Yapı

Foeniculum vulgare Miller subsp. var. *vulgare*'den en az 40 ml/kg uçucu yağ elde edilmelidir. Avrupa Farmakopesi (Ph.Eur.5) yöntem 2.2.28'de belirtildiği gibi % 60'dan daha az anetol, % 15'ten daha az fenkon içermemelidir ve maksimum estragol (metil kavikol) miktarı %5'i geçmemelidir. *Foeniculum vulgare* Miller subsp. var. *dulce* (Miller) Thellung 20 ml/kg'dan az uçucu yağ içermemelidir. Anetol içeriği % 80, estragol % 10, fenkon % 7.5'den az olmamalıdır (36).

Acı rezene meyvelerindeki uçucu yağ miktarı % 4-6 arasında değişir.

Uçucu yağdaki bileşikler: Trans-anetol % 50-70, Fenkon % 9-22'dir.

Estragol (metil kavikol) % 2-5

α -pinen, β -pinen, α -fellandren, limonen, kamfen, p-simen, β -mirsen, sabinen, γ -terpinen, terpinolen yer almaktadır (41).

Meyvedeki diğer bileşikler:

Sabit yağ oranı %17-20 arasında değişir (% 60-75'i petroselinik asittir).

Flavonoit bileşikleri olarak kemferol, kersetin, izokersetin ve rutin mevcuttur.

Proteik yapıdaki maddeler % 16-20

Kalsiyum ve potasyum yüksek orandadır.

Ayrıca bazı vitaminler de içermektedir.

Suda çözünen monoterpenoit glikozitler (38,41).

2.2.6 Farmakolojik Çalışmalar

2.2.6.1 *In vitro* çalışmalar:

Antimikrobiyal Etki:

Rezenenin aseton, n-butanol ve eter ekstraktları *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin çoğalmasını önlemiş ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmalara karşı antifungal etki göstermiştir (41).

Rezene yağı *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* ve *Candida albicans*'ın çoğalmasını inhibe etmiştir. Ayrıca *Brevibacterium linens*'e karşı belirgin antibakteriyal aktivite göstermiştir (41, 42).

Rezenenin gövdesindeki bir fenil propanoit bileşeni olan dillapional *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger* ve *Cladosporium cladothrales*'e karşı antimikrobiyal etki göstermiştir (43).

Antioksidan Etki:

Rezene yağının lipid peroksidasyonuna karşı yüksek oranda antioksidan etkisi saptanmıştır (41). Rezene çayı kansere karşı koruyucu etkisi olduğu bilinen çeşitli antioksidanlar içermektedir (44).

Lokal anestezi etki:

Uçucu yağların farklı yapılarıdaki bileşiklerinin lokal anestezi etkileri sıçanlarda *in vitro* diyafram siniri-hemidiyafram tekniği ile değerlendirilmiştir. Denenen maddeler arasında bulunan terpineol ve

trans-anetol (10^{-3} -1 μ g / ml) konsantrasyona bağlı olarak diyafram siniri-hemidiyaframın elektriksel uyarıya bağlı kasılmalarını belirgin bir şekilde azaltmıştır fakat öjenol, (-)- ve (+)- sitronellal, (-)- ve (+)- karvon, trans-sinamaldehit ve α -terpinen azaltmamıştır (41,45).

Kaslar üzerine etkileri:

Uçucu yağların kobay ileumundan elde edilen düz kaslar üzerine spazm yapıcı etkisi tespit edilmiştir. Sıçan diyafram frenik sinir preparatından izole edilen iskelet kası üzerine ise sürekli ve ani kasılmayı önleyici etkisi tespit edilmiştir(41, 46).

Rezene uçucu yağı belirgin bir şekilde ve doza bağlı olarak oksitosin ve PG₂'ye (prostoglandin 2) bağlı izole sıçan uterusunda oluşan kontraksiyonları azaltmıştır. Aynı zamanda PG_E (prostoglandin E)'nin neden olduğu kontraksiyonların sıklığını da azaltmıştır (41, 47).

Sekretolitik ve ekspektoran etkiler:

Acı rezenenin kurbağa özafagusundan izole edilmiş silier epitelyum üzerine mukosilyer transport miktarını arttırıcı etkisi tespit edilmiştir (41).

Anetolün Tümör İnhibe Edici Etkisi:

Anetolün, 1mM. nin altındaki konsantrasyonlarda nükleer faktör- kappa B (NF-KB) ve diğer transkripsiyon faktörlerinin (DNA'dan mRNA'ya genetik bilginin transferini kontrol eden faktörler) aktivasyonu gibi hücresel cevabı başlatan tümör nekroze edici faktörün (TNF) güçlü bir inhibitörü olduğu ve aynı zamanda TNF'nin yolaçtığı apoptotik yolun (organizma hücrelerinin normal ölümü) aktivasyonunu bloke ettiği

gösterilmiştir. Böylece anetolün inflamasyon ve karsinogenez supresyonundaki rolü açıklanabilir (41, 48).

2.2.6.2 *In vivo* deneyler:

Antihirsutizm etkisi:

İdiopatik hirsutizm (ailevi aşırı tüylenme) tanısı almış 38 kadın hasta % 1, % 2 etanollü rezene ekstresi içeren krem ve plasebo ile tedavi edildiğinde tüy çapında sırasıyla ortalama % 7.8, % 18.3 ve % 0.5 azalma olmuştur (49).

Antienflamatuar etki:

Sıçanlara, kuru % 80 etanollü tatlı rezene ekstresi 100 mg/kg oral yoldan verildiğinde karagen ödemi % 36 oranında önlediği görülmüştür (41).

Anetolün antigenotoksik aktivitesi:

Fareler üzerinde yapılan kemik iliği mikronukleus testinde (olası genotoksik bileşiklerin toksikolojik araştırması için kullanılan bir test), genotoksinler periton içine enjekte edilmeden önce transanetol verilerek genotoksinlere karşı doza bağlı orta derecede koruyucu etki görülmüştür (41, 50).

Anti-tümör aktivite:

Ayaklarında Erlich asit tümörü bulunan İsviçre albino farelerine, gün aşırı, oral yolla anetol verildiğinde, doza bağlı olarak belirgin bir şekilde tümörde küçülme sağlamıştır. Histopatolojik değişiklikler standart bir sitotoksik ilaç olan siklofosfamid tedavisi sonrası oluşan değerlerle birbirine benzemektedir. Bu ve diğer sonuçlar anetolün antikarsinojenik, sitotoksik ve non-klastojenik (kromozom yapısını değiştirmeme) özelliğini göstermektedir (41, 51).

Enzim induksiyonu:

Sıçanlara yedi gün süreyle % 1 trans-anetol içeren bir diyet verildiğinde ve ardından bu sıçanların karaciğerlerinden elde edilen hücre fraksiyonları [¹⁴C] parathion ile 2 saat inkübe edildikten sonra kontrollerle karşılaştırıldığında (% 12.5) anlamlı derecede daha az miktarda (% 1.6) değişikliğe uğramamış parathion saptanmıştır. Bu veriler, yedi gün süreyle trans-anetol ile beslenen sıçanlarda parathionu parçalayan karaciğer enzimlerinin sentezinde artış meydana geldiği şeklinde yorumlanmıştır (41).

Hipotansif etki:

Spontan hipertansiyonu olan sıçanlara 5 gün süreyle ağız yoluyla 190 mg/kg (1000 mg/kg ham droglu eşit) rezenenin liyofilize sıvı ekstresi verildiğinde sistolik basınçta belirgin düşme görülmüştür, fakat sağlıklı sıçanlar üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır. Ekstre aynı zamanda spontan hipertansif sıçanlarda 3.günde idrar çıkışını % 80 arttırmıştır, ayrıca sodyum ve potasyumun böbreklerden atılımında da artışa neden olmuştur (41, 52).

Östrojenik etki:

Overektomili erişkin dişi sıçanlara oral yoldan verilen rezene tohumu aseton ekstresi, doza bağlı olarak, östrojenik etkiye neden olmuştur (41, 53).

Türkyılmaz ve arkadaşları 2 yaşın altındaki çocuklarda izole prematüre telarş (jinekomasti) nedenleri arasında hormonal nedenlerin yanı sıra uzun süreli rezene preparatlarının kullanımı ile bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir (54).

Sekrolitik ve ekspektoran etki:

Fenkon inhalasyonu tavşanların solunum yollarında doza bağlı (1-9 mg/kg) sekresyon artışı yapmıştır (41).

Rezenenin sulu ve etanollü ekstresi ve uçucu yağının gevşetici (bronkodilatör) etkileri, negatif kontroller (sulu ekstre ve uçucu yağ için tuz, etanollü ekstre için etanol) ve pozitif kontrol (diltiazem) kullanılarak, metakolinle kontraksiyon oluşturulmuş kobay trakeası üzerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (55).

Sindirim sistemi üzerine etkileri:

Tavşanlara ağızdan verilen rezenenin sıvı ekstresi anestezişiz midenin spontan hareketlerinde artışa yol açmıştır ve intravenöz yoldan verildiğinde sodyum fenobarbitüratın oluşturduğu mide spazmlarında azalma görülmüştür (41,56). Anestezi verilmiş sıçanlara perfüzyon yolu ile sıvı ekstresi verildiğinde gastrik asit sekresyonu bazal değerlerin 3 katı kadar artmıştır. Sıçanların yiyeceklerine 6 hafta süre ile rezene eklendiğinde gıda geçiş süresi kısalmıştır (41, 57).

2.2.6.2. Farmakokinetik özellikler

Hayvanlar ve insanlardaki farmakokinetiği ile ilgili veri yoktur. Fare ve sıçanlarda trans-anetolün O-demetilasyon ve C3-yan zincirinin oksidatif transformasyonu ile metabolize olduğu bildirilmiştir (58,59). 5 gönüllü üzerinde yapılan çalışmalarda radyoaktif işaretli trans-anetolün oral yolla alınmasından sonra hızlı bir şekilde absorbe edildiği, idrar yolu ile ve solunum yolundan karbondioksitle atıldığı saptanmıştır (41,60).

2.2.7. Tedavide Kullanılışı:

Komisyon E verilerine göre, rezenenin kullanımı Ayurvedik, Çin ve Japon Kampo gibi pek çok başka tedavi sistemlerinde yer almaktadır. Ayurvedik Farmakope, gaza bağlı hazımsızlık ve çocuklardaki gazlı kolikte, kurutulmuş meyveler veya sıvı ekstre şeklini önermektedir (38). Çin farmakopesinde ise iştahsızlıkla birlikte midedeki yaygın ağrı, dismenoredeki alt karın ağrısı ile kusma ve ishalde önerilmektedir (38). Almanya'da rezene tohumu standart tıbbi çay olarak lisans almıştır. Ayrıca soğuk algınlığı şurupları ve bitki özleri (antitüssifler ve ekspektoranlar) ve mide ve barsak ilaçları özellikle pediatriye sıvı infüzyon olarak su şeklinde (rezene suyu), draje, özsu ve şurup şeklinde kullanılmaktadır. A.B.D.'de galaktagog (süt salgısını arttırıcı) preparatların içinde yer almaktadır. E.S.C.O.P (The European Scientific Cooperative On Phytotherapy), Commision E, BHP (British Herbal Pharmacopeia) ve Avrupa Farmakopesi'nde monografları yer almaktadır (38).

Commision E rezene tohumu preparatlarının hafif dispepsi için olduğu kadar spazma yol açan gastrointestinal hastalıklar, şişkinlik hissi ve gaz sancısında dahili kullanımını onaylamaktadır. Aynı zamanda üst solunum yolu enfeksiyonunda da kullanımı uygun bulunmuştur. Rezene şurubu çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında

kullanılmaktadır (38,41). Rezene tohumunun infüzyon şeklinde özellikle bebekler ve küçük çocuklarda gaz sancısı ve gastrointestinal sistemde kramp tarzı ağrılarda ve solunum yolları için mukolitik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (38).

2.2.8 Piyasa preparatları:

Almanya’da bulunan preparatları: (61)

Rezene yağı, şurubu ve balı vademekumlarda yer almaz. Eczanelerde veya eczane dışında reçetesiz olarak satılırlar.

Uçucu yağ, Fencheloel 10 ml, dispepside, sekresyonlu öksürükte günde birkaç kez birkaç damla alınır (61).

Rezene şurubu, Fenchelsirup Berco 100 ml, 250 ml, dispepsi ve sekresyonlu öksürükte günde birkaç kez yemeklerden önce 1 yemek kaşığı alınır.

Rezene balı içeren poşet çay, Bad Heilbrunner Tee Fenchel Honig, dispepsi ve sekresyonlu öksürükte yemeklerden önce günde birkaç kez alınır.

Kombine preparatlar: (61)

Alman ilaç rehberinde yer alırlar ve eczanelerde reçetesiz olarak satılırlar.

Carminativum Hettrich N Tropfen, Carminativum Hetterich N Tropfen 20 ml, 100 ml *Mentha piperita* yaprağı, *Carum carvi* meyvası,

Chamomilla recutita yağı, *Foeniculum vulgare* meyvası, *Citrus aurantium* kabuğu içerir. Kusmada, dispepside, iştahsızlıkta, safra kesesi ve safra yollarının fonksiyonel hastalıklarında erişkinlerde günde 3x30-40 damla yemeklerde ve yemeklerden sonra, sıvı içinde, çocuklarda 15-20 damla, süt çocuklarında ise biberona 5-10 damla katılmaktadır.

Floradix Multipretten Dragees 84 drj, *Pimpinella anisum* yağı, *Mentha piperita* yağı ve yaprağı, Bromelain, *Carum carvi* meyvası, *Coriandrum sativum* meyvası, *Peucedanum ostruthium*, mantar enzimleri, *Artemisia absinthium* ve *Foeniculum vulgare* meyvası içerir. Dispepside yemeklerde 1-2 draje alınmaktadır.

Gallexier Kraeuterbitter 250 ml, Gallexier 250 ml *Gentiana lutea* kökü, *Achillea millefolium* bitkisi ve çiçeği, *Silybum marianum* meyvesi, *Acorus calamus* rizomu, *Cynara scolymus* yaprağı, fruktoz, *Curcumae xantorrhizae*, *Taraxacum officinale* kökü ve bitkisi, *Cnicus benedicticus* bitkisi, *Chamomille recutita* çiçeği, *Artemisia absinthium*, *Foeniculum vulgare* meyvesi, *Menyanthes trifoliata* yaprağı içerir. Dispepsi, iştahsızlık, safra kesesi ve safra yollarının fonksiyonel hastalıklarında yemeklerde ve yemeklerden sonra 1-2 ölçek (20-40 ml) alınmaktadır.

Gastricholan L Fluessigkeit 30 ml, 50 ml, *Mentha piperita* yaprağı, *Chamomilla recutita* çiçeği, *Foeniculum vulgare* meyvası içerir. Dispepside aç karnına erişkinlerde günde 3-5x20-30 damla, çocuklarda 10-15 damla, küçük çocuklarda ise 10 damlaya kadar verilmektedir.

Gastrysat Buerger Fluessigkeit 50 ml, *mentha piperita* yağı, *Carum carvi* yağı, *Coriandrum sativum* yağı, *Foeniculum vulgare* yağı, *Zingiber officinale* yağı içerir. Dispepside bir miktar sıvı içinde yemekle veya yemeklerden sonra 30-40 damla alınmaktadır.

Salviathymol N 20 ml, 50 ml, 100 ml, *Salvia officinalis* yağı, *Pimpinella anisum* yağı, *Diantus petraeus* yağı, *Mentha piperita* yağı, levomentol, *Eucalyptus globulus* yağı, *Foeniculum vulgare* yağı, *Cinnamomum zeylanicum* yağı, timol içerir. Ağız kokusu, ağız ve boğaz mukozası hastalıklarında, tonsillitte, farenjit, larenjit, trakeitte günde 5 defa veya daha sık, yarım bardak ılık suya 20 damla damlatılarak gargara yapılmaktadır. Ağız ve boğaz mukozası hastalıklarında sulandırmadan dişetine sürülmektedir.



Resim 4: Almanya'da satılan bazı *F. vulgare* preparatlarına örnekler

Türkiyedeki Preparatları: (61)

1. Kurutulmuş, kıyılmış olgun meyvesi:

Rezene(Arifoğlu) 35 g cam şişede.

Rezene(Arifoğlu) 100 g

Rezene(Botany) çay poşeti 2 g

Rezene(Doğadan) çay poşeti 2 g

Rezene(Lipton) çay poşeti 2 g

Rezene(Arifoğlu) çay poşeti 1.8 g

Rezene (Doğa) çay poşeti

Milupa rezene çayı 200 g

Humana kimyonlu rezene çayı 200 g



Resim 5: Piyasadaki bazı *F.vulgare* çaylarına örnekler

Ağız kokusunda bir kahve kaşığı rezene meyvesi bütün veya ezilmiş olarak iyice çiğnenip yutulur. Dispepsi, sekresyonlu öksürükte, 1 kahve kaşığı taze ezilmiş rezene meyvesi üzerine bir fincan kaynar su dökülür, 5 dakika üstü kapalı olarak bekletilip süzülür. Günde birkaç kez 1-2 fincan içilir.

2. Rezene yağı (Arifoğlu) 20 ml, 250 ml, 500ml, 1000 ml.

Kurutulmuş meyve ve uçucu yağ preparatları ilaç rehberinde yer almamaktadır. Eczanelerde veya eczane dışında reçetesiz olarak satılmaktadır (61).

Zinco damla 30 ml rezene yağı ile birlikte kolik üzerine etkili diğer yağları içerir.

3. Şekerli kombine pastil: Meyanbalı pastil

Rezene içeren kombine pastil Türk İlaç Rehberi'nde yer almakta olup eczanelerde reçetesiz olarak satılan standardize hazır bitkisel ilaçtır (61). Sekresyonlu öksürükte erişkinlere günde 16 pastile kadar, 2-12 yaş arası çocuklara günde 8 pastile kadar verilebilir.

4. Kombine çay poşeti:

Mini (Doğadan) 1.5 g *Foeniculum vulgare* meyvası, *Pimpinella anisum* meyvası, *Glycyrrhiza glabra*, *Tilia cordata* çiçeği, *Cuminum cyminum* meyvası, *Melissa officinalis* yaprağı, *Anethum graveolens* meyvası, *Ocimum basilicum*, *Chamomilla recutita* içerir. 1 çay poşeti üzerine 1 fincan kaynar su dökülür, üstü kapalı olarak 10 dakika demlenip süzülür. Bebeklerde hazımsızlık ve gaza karşı günde birkaç kez 1-2 fincan içirilir.

Yemek sonrası (Lipton) 2 g *Foeniculum vulgare*, *Pimpinella anisum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Alaysia triphylla*, *Carum carvi*, *Elettaria cardamomum*, *Anethum graveolens* içerir. 1 çay poşeti üzerine 1 bardak kaynar su dökülür, üstü kapalı olarak 5 dakika demlenip süzülür. Günde birkaç kez içilir.

Still tee; Milupa (40 g) ve Humana (200 mg), rezene ve galaktogog etkili bitkilerin karışımıdır.

Humana still tee, *Hibiscus*, *Foeniculum vulgare* ekstresi ve yağı, *Aspalathus linearis* (Roobios), *Alaysia triphylla*, *Rubus idaeus* yaprağı, *Trigonella foenum*, *Galega officinalis* (Goat's Rue herb), sukroz, maltodextrin, vitamin C içerir. Milupa still tee ise *Pimpinella anisum*, *Foeniculum vulgare*, *Cuminum cyminum*, *Melissa officinalis* ve *Aspalathus linearis* (Roobios) içerir.

2.2.9. Dozaj ve veriliş yolları:

Erişkin günlük dozu:

Erişkinlere verilecek günlük miktar 5-7 g ezilmiş meyve infüzyon ya da benzer preparatlardır (38,41).

Çocuklarda ortalama günlük dozlar (parçalanmış meyvelerinden hazırlanan infüzyon):

0-1yaş arası	1-2 g
1-4 yaş arası	1.5-3 g
4-10 yaş arası	3-5 g
10-16 yaş arası	erişkin dozu önerilmektedir (41).

Kullanım süreleri:

Rezene preparatları bir hekim veya eczacıya danışmaksızın haftalar boyunca kullanılmamalıdır. Bu bakımdan Komisyon E rezene tohumu ve yağının kullanımını 2 hafta olarak sınırlandırmıştır (38).

Akut toksisite:

Farelere vücut ağırlığı başına 0.5, 1 ve 3 g/kg rezenenin etanollü ekstresinden oral yolla verildiğinde, 24 saatlik bir periyottan fazla bir sürede, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mortalite açısından ve vücutta ve vital organ ağırlıklarında ya da eksternal morfolojik, hematolojik veya spermatojenik parametrelerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (62).

Subkronik toksisite:

Rezenenin etanollü ekstresinin, farelere 3 ay süreyle oral yoldan 100 mg/kg dozda verilmesi sonucunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mortalitede ya da hematolojik ve spermatojenik parametrelerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (62).

Üreme sistemi üzerine toksik etki:

Erişkin dişi sıçanlara gebeliklerinin 1-10. günlerinde oral yoldan trans-anetol verildikten sonra doza bağlı antiimplantasyon aktivitesi gözlenmiştir. Tümü normal yavru doğurmuş kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında trans-anetol vücut ağırlığına göre kg başına sırasıyla 50, 70, 80 mg dozda verilerek, implantasyonu % 33, % 66, % 100 oranında önlemiştir. 80 mg/kg dozda trans-anetol verilen sıçanlar ile yapılan çalışmalarda gebeliğin 1-2. gününde normal implantasyon ve doğum olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin 3-5. gününde anetol verildiğinde implantasyon tamamen önlenmiştir ve bu dozlar gebeliğin sadece 6-10. gününde verildiğinde 5 sıçandan 3'ü gebeliği tamamlayamamıştır. Grupların hiçbirinde yavrularda gros malformasyonlar gözlenmemiştir. Sonuçlar trans-anetolün antifertilite aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (41, 63).

Mutajenite ve karsinojenisite:

Rezenenin sıvı ve metanollü ekstreleri metabolik aktivitesi olsun veya olmasın *Salmonella typhi murium*'un TA 98 ve TA 100 suşlarının kullanıldığı Ames testinde negatif sonuçlar vermiştir. Bu ekstreler aynı zamanda *Bacillus subtilis* ile ilgili çalışmalarda da negatif sonuçlar vermiştir (64). Rezene yağı ve trans-anetol *Salmonella typhi murium* TA 98 ve TA 100 suşları Ames testinde kullanıldığında mutajeniktir ve mutajenitesi S13 aktivasyonu ile etkili hale getirilmiştir (41, 64).

Tatlı rezene uçucu yağı *Bacillus subtilis* DNA-onarım testinde pozitif sonuçlar vermiştir (41, 65). Fakat rezene yağı Çin hamsteri fibroblast hücre örneği kullanılarak yapılan kromozom aberasyon testinde negatif sonuçlar vermiştir (41,66).

Rezene uçucu yağının minör bir bileşeni olan estragolün bir kısım Ames testinde mutajenik potansiyeli ve hayvan modellerinde karsinojenik olduğu gösterilmiştir (67, 68).

Rezene çayının geleneksel olarak uzun süreli kullanımı ve kanserojenik potansiyelini kanıtlara dayalı olarak gösteren epidemiyolojik ve klinik çalışmaların eksikliği düşünüldüğünde rezene çayı tüketimi ile ilgili olası ciddi bir risk ihmal edilecek kadar küçük görünmektedir (69).

Yan etki:

Rezene ile deri ve solunum yollarında allerjik reaksiyonlar oluşabilir. Rezeneye karşı tek bir allerjik reaksiyon bildirilmiştir. Anetol içeren preparatlar nadiren kontakt dermatite yol açmaktadır. Anetole duyarlılığı olduğu bilinen kimselerde rezene kullanmaktan kaçınmak gerekir. Allerjik riniti olan ve astımlı kişilerde yapılan deri testlerinde

rezeneye karşı pozitif sonuçlar bulunmuştur (70). Diğer ilaçlarla etkileşim bildirilmemiştir. Rezene gebelik ve laktasyon boyunca önerilen dozda sadece infüzyonlar şeklinde kullanılabilir. Uçucu yağ veya alkollü ekstraktları içeren preparatlar kullanılmamalıdır. Doz aşımı ile ilgili toksik etki bildirilmemiştir. Otomobil ve motorlu araç kullananlar üzerine etkisi bilinmemektedir (38).

2.3 *Matricaria recutita* L.Rauschert (Asteraceae)

Matricariae flos

2.3.1. Tanım

Bitkinin kurutulmuş kapitulumları en az 4 ml/kg mavi renkli uçucu yağ ve en az % 0.25 apigenin 7-glikozit içermelidir (36).

2.3.2. Sinonimleri

Chamomilla recutita L., *Matricaria chamomilla* L. var. *recutita*
Matricaria suaveolensa L. (40,71).

Diğer dillerdeki isimleri

İng. German chamomille,

Alm. Echte Kamille,

Fr. Fleur de camomille (37).

Türkiye’de mayıs papatyası, adi papatya, küçük papatya, babunç, tıbbi papatya, beyaz papatya, sarı papatya, kuzugözü papatya olarak adlandırılmaktadır (73, 61).

2.3.3. Tarihçe

Papatya eski çağlardan beri tıbbi yazılarda tanımlanmıştır ve eski Mısır, Yunan ve Roma tıbbında önemli bir ilaç olmuştur. İsmi Yunanca chamas (yer) ve melos (elma) kelimelerinden köken almıştır. Yavaş büyüdüğü ve taze çiçekleri elma gibi koktuğu için bu isim verilmiştir. Bitkinin tanımlanması Hipokrat, Dioscorides ve Galen’in yazılarında bulunmuştur. Son 30 yıl içinde ticari kullanımı ile ilgili geniş bilimsel çalışmalar yapılmıştır. A.B.D.’de ilk defa buraya yerleşen Almanlar

tarafından yetiştirilmiştir. United States Pharmacopeia ve National Formulary'de eskiden beri yer almaktadır. 19. yüzyıl boyunca Amerika'da çeşitli hekimler tarafından özellikle küçük çocukların hastalıklarında önerilen önemli bir ilaç haline gelmiştir. Bugün Avusturya, Mısır, Almanya, Macaristan, İtalya, Hollanda, İsviçre, Rusya gibi pek çok ülkenin ulusal farmakopesinde yer almaktadır (38,72).

2.3.4. Botanik Özellikleri

2.3.4.1. Makroskopi:

Gövde 10-45 cm uzunluğunda , tüysüzdür. Taban yaprakları çıplak, 10-12 parçalı, oblong ve 5-7 cm uzunluğundadır. Kapitulum genellikle tek, çiçek bazen subkorimbostur. İnvolukrum başlangıçta 5-6 mm genişliğinde daha sonra 8 mm, oblanseolat, obtuse veya akut, 2.5- 3.5 mm.dir. Ligulat çiçekler 12-15 adet, 4-8 mm uzunluğunda, başlangıçta dik gelişmeye paralel olarak içe doğru bükülmüştür. Tubulat çiçekler 1.25- 1.5 mm.dir. Aken kahverengi, 0.75 mm boyunda, yüzeyinde açık renkli çizgi şeklinde 5 kabartı bulunmaktadır (40).

Yol kenarları, nadasa bırakılmış ve ekilmiş arazilerde bulunur (1-900m).

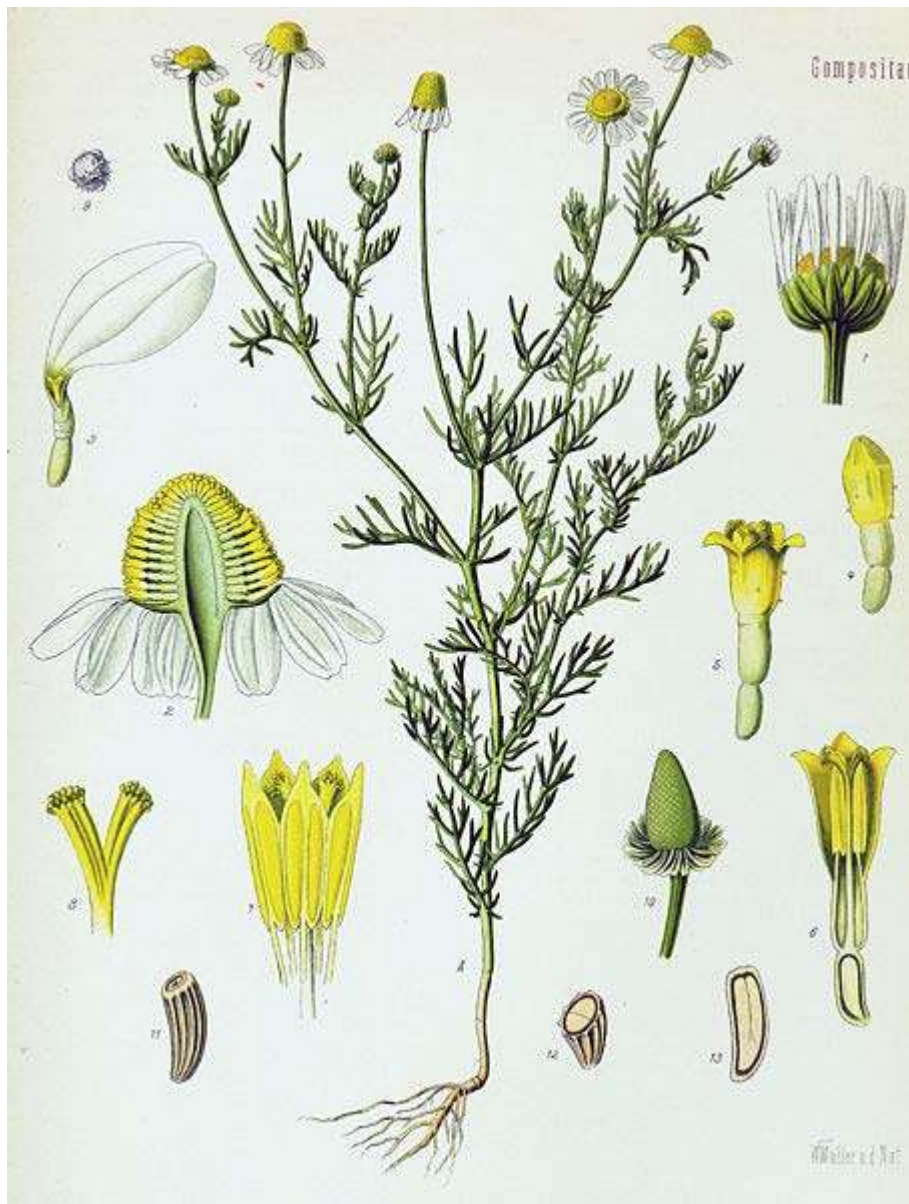
3 varyetesi vardır (40).

a. Akenlerin en azından bazıları taçlı

1. Sadece ligulat çiçeklerin akenleri taçlı var. *chamomilla*

2. Ligulat ve tubulat çiçekleri her ikisinde de akenleri taçlı var. *pappulosa*

b. Akenlerin hepsi çıplak ve taçsız var. *recutita*



Resim 6: *Matricaria recutita* L. Rauschert (wiki.medpedia.com/Chamomile)



Resim 7: *Matricaria recutita* çiçekleri (images google/ awl.ch)

2.3.4.2. Mikroskobi:

Kapitulum farklı kısımlarına ayrılır. Kloralhidrat R reaktifi kullanılarak mikroskop altında incelenir. Braktelerin kenarı ince duvarlı ve merkez bölgesi uzamış taş hücrelerinden oluşmuştur, nadiren stomalıdır. Ligulat çiçeklerin korollasının iç epiderması, ince duvarlı, poligonal hücreli, hafif kabarık hücrelerden oluşur. Dış epiderması belirgin olarak dalgalı ve çizgiciklidir. Tubulat çiçeklerin korollası boyuna uzamış epidermal hücreli ve lobların tepesine yakın küçük papil grupları vardır. Her biri braktelerin dış yüzeyleri ve her iki tip çiçeğin korollası üzerinde 2-3 sıralı 2 hücre içeren kısa sap ve baştan ibaret salgı tüyleri vardır. Stigmanın tepesindeki hücreler yuvarlak papilla oluşturmak üzere genişler. Ovaryum ve anter loblarının içinde çok sayıda küçük kalsiyum kristalleri vardır. Polen taneleri küreden üçgene kadar değişen şekillerde olabilir, 30 µm çapta 3 gözenekli, dış zarı dikenlidir (36).

Yayılış:

Papatya doğal olarak Güney ve Doğu Avrupa ile Kuzey ve Batı Asya'da yetişir. Avrupa'dan Güney Asya ve Hindistan'a kadar uzanan bir alanda kültürü yapılmaktadır. Özellikle Macaristan, Hırvatistan ile Kuzey ve Doğu Afrika'da bol bulunmaktadır. Avustralya ve ABD'de doğal olarak yetişmektedir. Ticari amaçla Arjantin, Mısır, Bulgaristan, Macaristan, İspanya, Çek Cumhuriyeti ve Almanya'da kültür bitkisi olarak yetiştirilmektedir (72). Papatya Almanya'da kültürü yapılan en önemli tıbbi bitkilerden biridir. E.E.C. (Avrupa Ekonomik Komisyonu) düzenlemeleri ile uyumlu, ayrılmış alanlarda kültürü yapılmaktadır. Hint Ayurvedik tıbbında kullanılan materyal Pencap ve Yukarı Ganj'daki alanlarda yetişmektedir. Afrika tıbbında kullanılan materyal ise Kuzey Afrika ve Güney ve Doğu Afrika'nın daha serin bölgelerinde yetişmektedir (38).

2.3.5 Kimyasal Yapı

Papatya çiçeğinde başlıca madde grupları (36):

1. Mavi uçucu yağ: En az 4 ml/kg (kurutulmuş çiçek).
Toplam uçucu yağ oranı farmakope yöntemleri ile belirlenir.
2. Total apigenin 7-glikozit: En az % 0.25 (kurutulmuş drog)

Uçucu yağın bileşimi ince tabaka ve gaz likit kromatografisi ile (36), flavonoit türevleri yüksek performanslı likid kromatografisi ile belirlenmektedir (73).

Papatya yağı: Mavi uçucu yağ *Matricaria recutita* L.Rauschert'in taze veya kuru kapitulumları ya da çiçek açmış kapitulumlarından buhar distilasyonu ile elde edilir. 2 tip uçucu yağ bileşiminde, bisabolol oksitlerden (bisabolol oksit A, B) ve (-)- α bisabololden zengindir (36,41).

Avrupa farmakopesi (Ph. Eur. 5.0) yöntem 2.2.27. de belirtilen ince tabaka kromatografisi ve yöntem 2.2.28. de belirtilen gaz likid kromatografisi ile tanımlanan, bisabolol oksitlerinden zengin papatya uçucu yağında bisabolol oksitleri % 29-81, kamazulen en az % 1 ve üzeri; levomenoldan [(-)- α bisabolol] zengin papatya uçucu yağında ise levomenol %10-65, kamazulen en az % 1 ve üzeri ,total bisabolol oksitleri ve levomenol en az % 20 ve üzeri olmalıdır (36). Uçucu yağda ayrıca bisabolonoksit A, en az % 25 cis ve trans en-yn-disikloeter(veya spiroeter), distilasyonda en az % 15 oranında kamazulene dönüşen seskiterpen laktonlarından matrisin ile ayrıca matrikarin bulunmaktadır (38,41).

Flavonoit bileşikleri: Avrupa Farmakopesi (Ph.5.0) yöntem

2.2.29. da belirtilen toz halindeki droglar yapılan likit kromatografide apigenin-7-glikozit ve 5,7-dihidroksi-4-metil kumarin (umbelliferon) tanımlanmıştır (36). Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography (ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografi) ile ligulat çiçeklerde apigenin, apigenin-7-glikozit ve apigenin-7-asetil glikozit kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir (73). Diğer başlıca flavonoitler kersetin, patuletin, luteolin ve bunların glikozitleri de bulunmaktadır (80).

Papatya çiçeğinde bulunan diğer bileşikler: (38,41).

Kumarinler: herniarin,umbelliferon (% 0.1)

Fenolik asitler

Poliholozitler: musilaj (% 10)

Amino asitler

Yağ asitleri

Kolin (% 0.3)

2.3.6 Farmakolojik Çalışmalar

2.3.6.1 *In vitro* çalışmalar

Antienflamatuar etki:

Papatya çiçeğinin etanollü ve izopropanollü ekstresi, 5-lipooksijenaz ve siklooksijenazı ve araşidonik asit oksidasyonunu inhibe etmiştir. Apigenin 5- ve 12- lipooksijenazı, kamazulen ve (-)- α -bisabolol sadece 5-lipooksijenazı, apigenin, cis-en-yn-spiroeter ve (-)- α -bisabolol siklooksijenazı inhibe etmiştir (41,71,75). Trans-en-yn-dicycloether, sıçan mast hücrelerinin uyarılmış degranulasyonunu inhibe etmiştir (41,75). Apigenin, lipopolisakkaritin aktive ettiği makrofajlardaki siklooksijenaz ve nitrik oksit sentazın transkripsiyonel aktivasyonunu inhibe etmiştir (41, 76).

Antimikrobial etki:

Papatya uçucu yağı Gram (+) bakterilere karşı bakterisidal ve *Candida albicans*'a karşı fungisidal etki göstermiştir (41). Papatya çiçeği infüzyonu, sulu etanollü ekstresi ve saf herniarin, çeşitli bakteriler ve mantarlara karşı antimikrobiyal ve antifungal etki göstermiştir (41).

Papatya çiçeği yağ ekstresinin *Helicobacter pylori*'nin üreaz oluşturmasını önlediği gösterilmiştir (77).

Antispazmodik etki:

Papatya çiçeğinin sulu etanollü ekstresi değişik spazm yapıcı maddelerle stimüle edilmiş izole kobay ileumu üzerinde antispazmodik etki göstermiştir (41).

Sedatif etki:

Apigenin, flunitrozepamın santral benzodiazepam reseptörlerine bağlanmasını önlemiştir (41,78).

Papatya çiçeği ekstresinin metanollü ekstresinden elde edilen apigenin ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda periton içine apigenin enjekte edilen sıçanlarda hareket aktivitesini azaltmıştır, fakat anksiyolitik, miyorelaksan veya antikonvülsan etki meydana getirmemiştir (41,79).

2.3.6.2 *In vivo* Çalışmalar

Antienflamatuar etki:

α - bisabololun, karagen ödemli ve adjuvan artritli sıçanlarda antienflamatuar etkisi tespit edilmiştir. Ayrıca α - bisabololun ultraviyoleye bağlı eritem gelişen kobaylarda da antienflamatuar etkisi deneylerle gösterilmiştir (41).

Antiülserojenik etki:

Indometazin, stres veya etanolle sıçanlarda oluşturulmuş ülserler ağızdan alınan papatya çiçeği ekstresi ve (-)- α bisabolol ile inhibe edilmiştir. Bu maddeler aynı zamanda kimyasal yolla (asetik asit) veya sıcaklığa bağlı koagulasyon ile sıçanlarda oluşturulmuş ülserlerin iyileşme zamanını kısaltmıştır (41).

Sedatif etki:

Papatya çiçeğinin sedatif etkisi farelerde hegzobarbitale bağlı olarak meydana gelen uyku süresinde uzama, spontan hareketler ve eksploratif aktivitede (arama, araştırma fonksiyonu) azalmaya yol açmıştır (41,80). 2005 yılında yapılan bir çalışmada papatya ve pasifloranın uyku bozukluğu olan sıçanlardaki hipnotik aktivitesi karşılaştırılmış, papatya ekstresinin benzodiazepin benzeri aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (81).

Papatya uçucu yağı buharının inhalasyonu strese bağlı ACTH salgılanmasındaki artışı azaltmıştır (41).

Yara iyileştirici etki:

Azulenin yara iyileştirici etkisi, sıçanların kuyruğunda ısı ile hasar oluşturularak gösterilmiştir (41). Papatya çiçeği bileşiklerinin deneysel olarak oluşturulmuş yaraların iyileşmesini hızlandırdığı

görülmüştür (41). Sıçanlarda papatya ekstresinin yara iyileştirici aktivitesini değerlendirmek üzere yapılan bir başka çalışmada ise içme sularına sıvı ekstre karıştırılan sıçanlardaki eksizyon, insizyon ve ölü boşluk yara modellerinde % 61, kontrol grubunda % 48 oranında yara alanında küçülme ve hızlı epitelizasyon saptanmıştır (82).

2.3.6.3 İnsanlar Üzerindeki Farmakolojik Çalışmalar:

Antienflamatuar etkiler:

9 sağlıklı kadın gönüllü üzerinde flavon bileşikleriyle (apigenin, luteolin ve apigenin 7-O-glikozid) *in vivo* olarak deri penetrasyonu çalışması yapılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerde flavonoidlerin sadece deri yüzeyinde absorbe edilmeyip daha derin tabakalara da penetre olduğu gösterilmiştir. Bu özellikleri ile flavonoidler topikal antiflojistik madde olarak kullanılabilir (83).

Kimyasal toksik dermatit oluşturulmuş 24 sağlıklı gönüllü içeren karşılaştırmalı açık bir çalışmada, papatya çiçeği ekstresi içeren pomadın deri üzerindeki iyileştirici etkisi, hidrokortizon asetat ve pomad bazına göre belirgin şekilde daha fazla bulunmuştur (84).

Ultraviyoleye bağlı eritem oluşturulmuş 12 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada papatya çiçeği içeren (20 mg/g) bir krem, eritemi önlememiştir, fakat yapışkan bant yapıştırıp çekme testinde oluşan deri kızarıklığını azaltmıştır (85). Benzer başka bir çalışmada ise, hidrokortizonun % 69 etkisine sahip bir krem, papatya çiçeği veya kendi bildikleri tedaviyi kullanan UV.B (290-320 nm dalga boyunda olup derinin dış tabakası epidermisi etkileyen ultraviyole ışınıdır) ışını ile eritem oluşturulmuş 25 sağlıklı gönüllüde yapılan rastgele çift körlü bir çalışmada, görsel değerlendirme skoru ve kromometri ile bir değerlendirme

yapıldığında papatya çiçeği sulu alkollü ekstresinin en iyi sonucu verdiği saptanmıştır (41).

2.3.6.4 Klinik Çalışmalar:

Antienflamatuar etki:

Enflamatuar dermatozlu 161 hastada yapılan çift taraflı karşılaştırmalı bir çalışmada, hastalar başlangıçta % 0.1 diflukortolon valerat ile tedavi edilmiştir. Devam tedavisi olarak papatya çiçeği ekstresi içeren bir krem veya üç alternatiften biri % 25 hidrokortizon, % 0.75 flukortin butilester veya % 5 bufeksamat kullanmışlardır. Ekstre ile alınan sonuçlar, hidrokortizon ile aynı, flukortin butilester ve bufeksamattan daha iyi bulunmuştur (41, 86).

98 Kanserli hastayı içine alan bir çalışmada, her 100 gramında 50 mg α -bisabolol ve 150-300 mg apigenin-7 glikozit içeren bir papatya çiçeği ekstresi preparatı günde üç kez verildiğinde lokalize radyoterapi ve sistemik kemoterapinin yol açtığı oral mukozitisi azaltmıştır (78). Papatya çiçeği ekstresi içeren ağız çalkalama suyu ise 164 hasta ile yapılan bir çalışmada 5-florourasile bağlı stomatiti azaltmamıştır (41, 87).

Metotreksat kullanan romatoid artritli bir hastada oluşmuş oral mukozitiste papatya ağız çalkalama suyu başarılı sonuç vermiştir (41, 88).

Rastgele, kısmi çift körlü karşılaştırmalı bir çalışmada orta derecede atopik egzeması olan 72 hasta, papatya çiçeği ekstresi içeren bir krem, %5 hidrokortizon veya plasebo kremi ile tedavi edilmiştir. Tedaviden 2 hafta sonra kaşıntı, eritem veya pullanma bulguları karşılaştırıldığında papatya içeren kremin hidrokortizonlu kremden üstün, plasebodan biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir (41, 89).

Yara iyileştirici etki:

Dövmeye yaptırmış 14 hasta üzerinde çift körlü çalışma yapılarak papatya ekstresinin terapötik etkinliği araştırılmıştır. Dövmelerin dermabrasyonundan (derinin mekanik olarak soyulması işlemi) sonra oluşan akıntılı yara alanına uygulanan papatya preparatının epitelyal ve kurutucu etkisini değerlendirmek için objektif parametreler kullanılmıştır. Yara bölgesinde kuruma eğilimi olduğu kadar yara alanında da daralma olmuştur (41, 90).

İkinci derecede hemoroidi olan 120 hasta ile yapılan rastgele, açık, plasebo kontrollü bir çalışmada en iyi sonuç bant ligasyonu ve anal dilatör ile birlikte papatya çiçeği ekstresi kullanan hastalarda alınmış ve kanama, kaşıntı, yanma ve sızıntı yakınmalarının gerilediği görölmüştür (41, 90).

Antienflamatuar ve antispazmodik etki:

Açık ve çok merkezli bir çalışmada, gastrit, flatulans veya hafif mide spazmları gibi gastrointestinal yakınmaları olan 103 hasta 6 hafta süreyle oral yoldan günde 5 ml dozda bir papatya çiçeği ekstresi preparatı (standardize 100 g da 50 mg α -bisabolol ve 150-300 mg Apigenin 7-glikozit içeren) ile tedavi edilmiştir. Tüm hastalarda subjektif olarak değerlendirilen bulguları düzelmiş ve hastaların % 44.2'sinde kaybolmuştur (41).

Prospektif, çift körlü, rastgele, çok merkezli, paralel yapılan bir grup çalışmasında akut, nonkomplike 79 çocuğa (6 ay-5.5 yaş arası) alıřıl原因lmıř rehidrasyon ve diyet tedavisine ilaveten elma-pektin-papatya ekstresi içeren bir preparat veya plasebo verilmiştir. Plasebo verilen grupla karşılaştırıldığında papatya ekstresi içeren preparatı alan grupta ishalin belirgin bir şekilde ve daha fazla sayıdaki çocukta sona erdiği görölmüştür. Pektin-papatya preparatı ishal süresini en az 5.2 saat azaltmıştır. Anne ve

babalar bir günlüğe, günde iki kez iyileşme zamanını kaydetmişlerdir. Plaseboya karşılık pektin-papatya preparatı alan grupta devamlı düzelme eğilimi görülmüştür (92).

Sedatif etki:

Almanya'da ve bazı ülkelerde papatya çaylarının hafif sedatif ve uykuya yardımcı olarak popüler kullanımına rağmen Komisyon E, yayınlanmış araştırma yapılmadığı için bu amaçla kullanımını uygun bulmamıştır. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada papatyanın çözünen bir maddesi olan apigeninin, benzodiazepin reseptör noktalarına bağlanarak hafif derecede santral sinir sistemini deprese edici aktivitede olası bir azalma için moleküler bir zemin hazırladığı gösterilmiştir (41, 78)).

Yapılan başka bir çalışmada ağrı ve anksiyeteye yol açan bir işlem olan kardiyak kataterizasyon süresince papatya çayı verilen 12 hastanın 10'unda derin uyku sağlanmıştır. Çay nedeniyle kardiyak yan etki görülmemiştir (93).

Yapılan diğer bir çalışmada 22 hastaya papatya yağı veya plasebo inhalasyonu uygulandığında papatya yağı ile sedatif etki ve plaseboya oranla emosyonel bakımdan düzelme saptanmıştır (94).

Papatya yağı, ylang-ylang ve lavanta birlikte aromaterapide kullanıldığında uykuya yardımcı olmaktadır (95).

2.3.6.5 Farmakokinetik Özellikler:

[14C](-)- α -Bisabolol farelere deri yoluyla uygulandıktan sonra, idrarda % 82 radyoaktivite saptanmıştır (96).

Apigenin ve luteolin de deriden absorbe edilmektedir. 9 sağlıklı gönüllü kadının üst kol kısmına apigenin ve luteolinin sulu etanollü solusyonları uygulanmış, flavonoidlerin sadece deri yüzeyinden değil daha derin deri katlarından da absorbe edildiği tespit edilmiştir (83).

Sıçanlarda apigenin 7- glikozitin oral yoldan verilmesinden sonra idrarda serbest apigenin saptanmıştır (41).

Bir kadın gönüllüye, apigenin 7-glikozit, apigenin ve herniarin içeren sulu etanollü papatya çiçeği ekstresi ağız yoluyla verilmiştir, flavonlar kan plazması veya 24 saatlik idrarda tespit edilememiştir. Herniarin ise her 2 örnekte de saptanmıştır (41).

Tüysüz sıçanlarda flavon glikozitlerinin hidrolize olmadığı görülmüştür. İntestinal mikroflora belirgin şekilde glikozit bağlarının ayrılmasında etkili olabilmektedir (97,98).

2.3.7 Tedavide kullanımı:

Papatya çiçeği, Almanya'da standart tıbbi çay (infüzyon) şeklinde, topikal uygulama için ağız çalkalama suyu veya gargara, krem veya pomad olarak, buhar inhalasyonu şeklinde ve oturma veya buhar banyolarına katılarak kullanılacak şekilde ruhsatlandırılmıştır. Alman farmakopesinde resmen ve Komisyon E monograflarında onaylanmış bir bitki olarak bulunmaktadır (38). Sıvı infüzyonlar, sulu alkollü kuru ekstraktlar, tentürler ve uçucu yağ, hepsi tek preparat veya 90'dan fazla lisanslı ilacın aktif maddeleri olarak kullanılmaktadır. Alman çocuk tıbbında papatya preparatları, bebek bezi dermatiti ve seboroik dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarında ilk tercihtir. ABD'de bitkisel çay karışımlarında sık olarak kullanılmaktadır. Tek başına veya geniş çapta gıda desteği ve sağlıklı bir gıda ürünü olarak ağız yoluyla ve deri bakımında lokal uygulama şeklinde

kullanılmaktadır. Alman papatyası, Birleşik Devletler Homeopatik Farmakopesinin OTC sınıf C ilaç grubunda yer almaktadır (38). E.S.C.O.P, British Herbal Pharmacopeia ve Avrupa Farmakopesinde yer almaktadır (36, 41, 99).

Komisyon E papatyanın dahili kullanımını gastrointestinal spazm ve gastrointestinal sistemin enflamatuvar hastalıkları için, harici kullanımını da diş etleri ve bakteriyel deri hastalıkları ile birlikte deri ve muköz membranların inflamasyonları için onaylamıştır (38). Aynı zamanda solunum yolları inflamasyon ve irritasyonlarında inhalasyon şeklinde, anogenital inflamasyonda banyo ve yıkama şeklinde kullanımı uygun bulunmuştur (38). British Herbal Pharmacopeia'de antienflamatuvar ve antispazmodik olarak belirtilmiştir (99).

2.3.8. Piyasa preparatları:

Almanya'da bulunan preparatları (61)

1. Kurutulmuş kapitulumlar:

Kamillenblüten: 50 g, 100 g

2. Papatya tentürü:

Chamomilla Urt (Chamomilla Urtinktur): 20 ml, 50 ml (homeopatik preparat)

3. Papatya yağı:

Standardize Solusyonlar:

Kamillan supra

Kamillenband Intradermi

Kamillin Könzentrat Robugen

Kamillosan Konzentrat

Solusyon:

Kamillosan Wund und Heilbad

Matmilla Fluidextrakt

Standardize Krem:

Kamillosan Creme: 20 g, 40 g, 100 g

Matmille N Salbe: 50 g

Kombine Preparatlar: (61)

1. Yağ:

Befelka Hautoel öl 50 ml, 100 ml, 200 ml, *Calendula officinalis*, *Viola tricolor*, *Chamomilla recutita* ve *Hipericum perforatum* yağı içerir.

2. Kombine damla:

Carminativum Hetterich N Tropfen 20 ml, 100 ml, *Mentha piperita* yaprağı, *Carum carvi* meyvesi, *Chamomilla recutita* yağı, *Foeniculum vulgare* meyvesi, *Citrus aurantium* kabuğu içerir.

Gastricholan L Flussegekeit 30 ml, 50 ml, *Mentha piperita* yaprağı, *Chamomilla recutita* çiçeği, *Foeniculum vulgare* meyvesi içerir.

Gastritol Dr Klein Tropfen 20 ml, 50 ml, 100ml, 250 ml, *Angelica officinalis* kökü, *Glycyrrhiza glabra* kökü, *Cnicus benedictus* bitkisi, *Podophyllum peltatum* bitkisi, *Chamomilla recutita* çiçeği, *Artemisia absinthium* bitkisi içerir.

Iberogast Tinktur 20 ml, 50 ml, 100 ml, *Iberis amara totalis* bitkisi, *Mentha piperita* yaprağı, *Silybum marianum* meyvesi, *Carum carvi* meyvesi, *Chelidonium majus* meyvesi, *Angelica officinalis* kökü, *Melissa officinalis* yaprağı, *Glycyrrhiza glabra* kökü, *Chamomilla recutita* çiçeği içerir (homeopatik preparat).

3. Kombine jel:
Dentinox Gel N Zahnungshilfe 10 g, Lidokain ve *Chamomilla recutita* çiçeği tentürü içerir.
4. Kombine solusyon:
Diarrhoesan 200 ml, elma pektini ve *Chamomilla recutita* çiçeği ekstresi içerir.
5. Alkolsuz % 18 fruktozlu kombine solusyon:
Gallexier 250 ml *Gentiane lutea* kökü, *Achillea millefolium* bitkisi ve çiçeği, *Silybum marianum* meyvesi, *Acorus calamus* rizomu, *Cynara scolymus* yaprağı, fruktoz, *Curcumae xantorrhizae*, *Taraxacum officinale* kökü ve bitkisi, *Cnicus benedicticus* bitkisi, *Chamomilla recutita* çiçeği, *Artemisia absinthium*, *Foeniculum vulgare* meyvesi, *Menyanthes trifoliata* yaprağı içerir.
6. Ağız spreyi:
Kamillosan Mundspray 30 ml, *Pimpinella anisum* yaprağı yağı, *Mentha piperita* yaprağı, *Chamomilla recutita* çiçeği içerir
7. Kombine draje: Myrrhinil Intest Dragees 50 tab, 100 tab, 200 tab, 500 tab, *Coffeae carbo*, *Commiphora myrrha*, *Chamomilla recutita* çiçeği ekstresi içerir.
8. Kombine merhem: Trauma cyl Salbe 50 g, 100 g, *Salvia officinalis* yaprağı yağı, *Arnica montana* çiçeği ekstresi, *Aesculus hippocastanum* tohum ekstresi, *Hamamelis virginiana* yaprağı ekstresi, *Chamomilla recutita* çiçeği yağı içermektedir.



Resim 8: Almanya’da satılan bazı *M.recutita* preparatı örnekleri

Türkiye’de bulunan preparatları (61)

Kurutulmuş kapitulumlar:

Gıda kalitesindeki bitkisel çaylar:

Paket:

Mayıs Papatyası(Arifoğlu) 50 g

Torba (poşet) çaylar:

Papatya (Doğadan) çay poşeti 1.5g,

Papatya (Doğuş) çay poşeti 1.5g

Papatya (Lipton) çay poşeti 1.5 g

Papatya (Arifoğlu) çay poşeti 1.3 g

Uçucu yağ:

Papatya Yağı (Arifoğlu) 20 ml, 250 ml, 500ml, 100 ml

Granül:

Milupa papatya çayı 200 g.lık kutu

Kombine Preparatlar:

Gıda kalitesinde bitkisel çay:

Mini karışık bitki çayı (Doğadan) çay poşeti 1.5 g papatya, rezene meyvesi, meyan kökü, anason meyvesi, ıhlamur çiçeği, kimyon meyvesi, melisa yaprağı, dereotu meyvesi, fesleğen

Granül:

Humana bitki çayı 200 g papatya, melisa, ıhlamur, limon otu, portakal yaprağı

Milupa gece çayı 200 g papatya, melisa, nane, anason, kekik

Pastil:

Şekerli kombine pastil: Meyanbalı pastil



Resim 9: Piyasadaki bazı *M. recutita* çayı örnekleri

2.3.9. Dozaj ve veriliş yolları:

Erişkin dozları:

Dahili kullanımı:

İnfüzyon: 150 ml sıcak suya 3 gram, gastrointestinal yakınmalarda günde 3-4 defa alınır, oral mukoza, membran mukoza enflamasyonunda gargara şeklinde kullanılır (38).

Sıvı ekstre: 1:1 oranında % 45 etanolle hazırlanır, günde 3 defa 1-4 ml verilir (38, 71).

Tentür:1:5 (g/ml) oranında % 45 etanolle hazırlanır, günde 3-4 defa 15 ml alınır (38).

Kuru ekstresi: Günde 3 defa 50-300 mg alınır (41).

Çocuk dozları:

Yaş ve vücut ağırlığına göre ayarlanarak verilir (41). 3 yaşın altındaki çocuklarda etanol içeren preparatlar verilmemelidir (71).

Harici Kullanım:

Banyo için suya litrede 5 g drog veya litrede 0.8 g alkollü ekstresi katılır (38, 71).

İnhalasyon için sıcak suyun içine litrede 6 g drog veya 10-20 ml 0.8 g alkollü ekstre olacak şekilde katılır (41,71). Üst solunum yolu enflamasyonlarında kullanılır (38).

Katı ve yarı katı preparatlarda % 3-10 (kg başına 30-100 g) kapitulum vardır (38, 41, 71).

Kompresler, ağız çalkalma suyu veya gargara için % 3-10 (30-100 g/l) veya % 1 sıvı ekstre veya % 5'lik tentürü kullanılır (38,41).

2.3.10. Yan etki ve toksisite:

Toksisite:

Papatya çiçeği yağının sıçanlarda akut oral LD₅₀, tavşanlarda akut dermal LD₅₀ değerleri 5 g/kg.'ı aşmamıştır. Tüysüz fare derisine yağın uygulanmasından sonra iritan etki görülmemiştir (41).

Gönüllülere papatya yağı uygulanarak yapılan 48 saatlik yama testinde deri irritasyonu, gözle görülür bir duyarlılık reaksiyonu veya fototoksik etkiye rastlanmamıştır (41).

(-)- α -Bisabololun fare ve sıçanlarda akut oral toksisitesi, LD₅₀'sinin 15 ml/kg olması nedeniyle çok düşük olarak bulunmuştur. 6 hafta süreyle yapılan subakut toksisite çalışmasında ise en düşük toksik oral doz 1-2 ml/kg olarak gösterilmiştir. (-)- α -bisabololun 1 ml/kg 'a kadar olan oral dozları sıçanlar ve tavşanlarda prenatal dönemde belirgin bir etkiye neden olmamıştır. Test edilen herhangi bir dozda malformasyon oluşumuna rastlanmamıştır (41).

Ames testinde apigenin ve sıvı papatya çiçeği ekstresi mutajenik ve toksik aktivite göstermemiştir (41, 100).

Yan etki:

Papatya çiçeği genellikle seskiterpen lakton antekotulid içermez veya eser miktarda içerir (101). Milyonlarca insan her gün çiçeklerle temas halindedir. Allerjik reaksiyonlar çok nadir görülür. Bununla birlikte seskiterpen içeren bitkilerle çapraz reaksiyon sıktır (102).

Ekstresek atopik dermatitli 30 erişkin hasta üzerinde seskiterpen lakton karışımı ve Compositae bitkileri karışımı kullanılarak yapılan yama testinde hastaların % 30'unda Compositae duyarlılığı saptanmıştır. Bu karışımların, Compositae allerjisinin araştırılmasında kullanılabileceği düşünülmektedir (103). Atopik kişilerde, Compositae bitkileri allerjiye neden olabilir (104).

Papatya çayı ile göz banyosu bazı toplumlarda halk ilacı olarak yaygındır. Göz pansumanı yapmak etmek için uygulandığında allerjik konjunktivite neden olabilir. Bu reaksiyonlardan papatya polenleri sorumludur (105).

Compositae allerjisi olan 30 hastadan 17'si aynı zamanda papatya çiçeği ekstreğine de allerjik bulunmuştur (103). Yine Compositae allerjisi olan 14 hastanın 11'inde sıvı ekstreğe karşı allerji saptanmıştır (106).

Papatya çayı aldıktan 1 saat sonra yaygın ürtiker, anjioödem ve şiddetli dispne gelişen 38 yaşında bir vaka bildirilmiştir (107).

Daha önce *Artemisia* polenlerine duyarlılığı olan 8 yaşındaki atopik bir erkek çocuğunda papatya çayının ilk kez alınmasından sonra şiddetli anaflaktik reaksiyon gelişmiştir (108).

Yapılan alışmalar antekotulid içermeyen papatya çiçeğinin önemini göstermektedir (41).

Diğer ilaçlarla etkileşim bilinmemektedir. Bununla birlikte kumarin içeren ilaçlarla birlikte alındığında kanama riskini arttırmaktadır (109). 70 yaşında warfarin tedavisi alan bir kadın hastada, hafif solunum yolu enfeksiyonu semptomlarını azaltmak üzere papatya ayı ve vücut losyonu kullanımı sonrasında çok sayıda i kanama odakları saptanmıştır (110). Ayrıca papatya içeren bitkisel preparatlar opioid analjeziklerle birlikte alındığında santral sinir sistemi depresyonunda artışa yol açabilmektedir (41).

Papatyanın diğer gıdalarla etkileşimi bilinmemektedir. F.D.A. papatyayı A.B.D.'de GRAS (Generally Recognized as Safe) listesine almıştır (41).

Kontrendikasyonlar:

Papatya, Ambrosia, yıldız ieğ i ve krizantem gibi Asteraceae=Compositae familyası bitkilerine duyarlılığı ya da allerjisi bilinen kişilerde kontrendikedir.

Gebelik ve emzirme süresince kullanımı ile ilgili olarak zararlı etkileri bildirilmemiştir. Otomobil ve araç kullanımı üzerine etkileri bilinmemektedir. Doz aşımı ile ilgili etkileri bildirilmemiştir (38, 41, 71).

2.4 *Echinacea purpurea* (L.) Moench
***Echinacea purpurea herba* (Asteraceae)**

2.4.1 Tanım

Echinacea purpurea (L.) Moench'in taze veya kuru, çiçeklenmiş toprak üstü kısımlarıdır (38,41,71,111).

2.4.2 Diğer dillerdeki isimleri: (112)

İng. Cone flower,

Fr. Echinacée,

Alm. Sonnenhut.

Sinonimleri

Brauneria purpurea (L.) Britt., *Echinacea intermedia* Lindl., *E.purpurea* (L.) Moench f., *Rudbeckia purpurea* L., *R. hispida* Hoffm., *R. Serotina* Sweet (71)

Türkiye'de ekinaseya, koni çiçeği, kirpiotu adlarıyla bilinmektedir (112).

2.4.3 Tarihçe

Echinacea türleri Kuzey Amerika yerlileri tarafından yüzyıllardan beri diş ağrısı, boğaz ağrısı, soğuk algınlığı, kuduz, yılan sokması, yara ve yanıklara karşı kullanılmıştır (113).

Tıbbi olarak kullanılan türleri *E. angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea* türleridir. Ancak Kızılderililerin geçmişte diğer türlerden de yararlanmış olmaları muhtemeldir (113).

Echinacea bitkisinin ilaç olarak tedavide ilk kullanımı 1870'lerde Nebraska'da Alman asıllı Dr. H.C.F. Meyer tarafından olmuştur. Bitkinin kullanılışını yerlilerden öğrenen Meyer *E.angustifolia* köklerinden hazırladığı tentürü, yani kan temizleyici "blood purifier" ilacını romatizma, migren, ağrı, erizipel (yılancık), yaralar, dispepsi, bitki zehirlenmeleri, zehirli yılan sokması, sifiliz, gangren, malarya, difteri, hemoroid gibi bir çok hastalığın tedavisinde kullanmıştır (113).

Meyer'in ilacı 1887'de, Dr. John King ve Ecz. John Uri Lloyd'un dikkatini çekmiş ve böylece *Echinacea* üzerindeki ilk bilimsel çalışma yapılmıştır. Bir çok ilaç firması tarafından enfeksiyona karşı *Echinacea* preparatları çıkartılmış ve bir dönem en gözde ilaç olmuştur. Önceleri *E.angustifolia* kökleri kullanılırken, daha sonra *E.pallida* kökleri de kullanılmaya başlanmış ve 1916'da her 2 tür de National Formulary of US'de offisinal olarak yer almıştır. İki türü ayırt etmek çok zordur. Kökleri makroskopik ve mikroskopik olarak aynıdır (113).

1939'da Dr .G. Madaus tarafından Avrupa'da artan ihtiyacı karşılamak için Amerika'dan *E. angustifolia* tohumları getirtilmiş ve kültüre alınmıştır. Ancak daha sonra bu tohumların *E. purpurea*'ya ait olduğu anlaşılmış ve böylece *E. purpurea* türü de tedavi alanına girmiştir. Türler arasında karışıklık olmuş ve biri diğerinin yerine satılmıştır. 1910'dan sonra *Echinacea* türleri *Parthenium integrifolium* ile karıştırılmaya başlanmıştır. Ticari olarak kökler karıştırılmıştır. *E. purpurea* toprak üstü kısımları ise karıştırılmamıştır. 1987'de Amerikalı üreticiler American Herbal Products Association himayesinde biraraya gelerek *Echinacea* yerine *Parthenium* satmamaya karar vermiştir. Bugün *Echinacea* türlerinin kökleri ve toprak üstü kısımlarının tentürü ve ekstresi veya toz halde kapsül içinde Amerika'da ve Avrupa'da kullanılmaktadır. *Echinacea* ürünleri Amerika Birleşik Devletlerinde daha çok gıda desteği olarak, Kanada'da ise sağlık ürünü olarak satılmaktadır. Avrupa'da ise durum

farklı olup, örneğin Almanya’da *Echinacea* ürünlerinin çoğu ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır ve eczanelerde satılmaktadır. 1940’lardan günümüze kadar *Echinacea* bitkisi üzerinde 500 civarında bilimsel çalışma yayınlanmıştır. Bir Amerika bitkisi olmasına rağmen bu bilimsel çalışmaların çoğu Almanya’da yapılmıştır (38,113).

2.4.4 Botanik Özellikleri

Echinacea purpurea (L.) Moench, çok yıllık, otsu bitkilerdir. Gövde silindrik, dik, güçlü, ortalama 20-25 cm dala ayrılmış, az ya da çok yumuşak, tüylü veya tüysüz, 60-180 cm uzunluğundadır. Taban yaprakları ovat veya ovat-lanseolata kadar, tepesi akut, kenarları keskin ya da yumuşak testere şeklinde dişlidir. Yaprak sapları 25 cm.ye kadar, lamina 20 cm uzunluğunda ve 15 cm genişliğindedir ve tabana doğru daralır. Çoğunlukla tabanda kalp şeklindedir, 3-5 damarlıdır. Gövde yaprakları aşağıda saplı, üstte sapsız 7-20 cm uzunluğunda, 1,5-8 cm genişliğinde, kenarları dişliden dişsize kadar değişir ve her 2 yüzü de pürüzlüdür. Brakteler, linear-lanseolat, tabana doğru daralan, dış yüzeyi tüylüdür, çiçek başları 1.5-3 cm uzunluğunda ve 5-10 mm genişliğinde, morumsu kırmızı renktedir. Brakteoller 9-13 mm uzunluğundadır. Ligulat çiçekler uzunluğunda pembe kırmızımsı renktedir. Tubulat çiçeklerin korollası 4.5-5.5 mm, loblar 1 mm uzunluğundadır. Aken 4-4.5 mm dir, pappus eşit dişleri olan basık bir taç şeklindedir. Polen taneleri sarı renkli ve 19-21µm çapında haploit kromozom sayısı n=11 dir (71).



Resim 10: *Echinacea purpurea* (L.) Moench (images.google/awl.ch)



Resim 11: *Echinacea purpurea* çiçeği (images.google/ /timoilves.planet.ee)



Resim 12: *Echinacea purpurea*'nın genel görünümü

(images.google/ buddelandscaping.com)

2.4.5 Kimyasal Yapı

Toprak üstü kısımları:

Kafeik asit ester türevleri:

Şikorik asid (2,3-O-dikafeoil-tartarik asid) başlıca aktif bileşendir.

(%1.2-3.1) oranında bulunur (38, 41).

Kaftarik asit

Klorojenik asit

2-O-feruloil-tartarik asit

2-O-kafeoil-3-O-kumaroil-tartarik asit (38, 41, 113).

Alkilamidler:

Alkilamidler % 0.001-0.03 oranında bulunurlar. Olefinik veya asetilenik bağlar veya ikisi ile birlikte C11-C16 düz zincirli yağ asitlerinin izobutilamidleri *Echinacea purpurea*'nın toprak üstü kısımlarında bulunur. Başlıca bileşeni izomerik dodeka-(2E, 4E, 8Z, 10E/Z-tetraenoik asid izobutilamidlerdir (38, 41,71).

Poliholozitler:

E. purpurea'nın çiçeklerinden elde edilen bileşikler:

PSI: molekül ağırlığı 35000 D olan 4-O-metil glukuronoarabinoksilan

PSII: molekül ağırlığı 45000 D olan asidik arabinoramnogalaktan

Ksiloglukan: molekül ağırlığı 79500 D'dür (41,71).

Bitkinin taze çiçeklerinden elde edilen öz suyunda bulunan bileşikler:

Çok dallı asidik arabinogalaktan-protein: molekül ağırlığı 1.2×10^6 D, protein içeriği % 10'dan azdır.

İnulin tipi fruktanlar: molekül ağırlığı 6000 D'dur.

Pektin benzeri poliholozit (41)

Flavonoitler:

Yapraklarda % 0.48 oranında kersetin, kemferol, izoramnetin ve bunların glikozitleri bulunmaktadır (38, 41).

Uçucu yağ:

% 0.08-0.32 oranında bulunur. İçeriğindeki bileşikler borneol, bornil asetat, pentadeka-8-en-2-one, germakren D, karyofillen, karyofillen epoksit, germakren alkol, germakra-4(15),5E, 10(14)-trien-1β-ol (38, 41,71).

Minör bileşikler:

13-hidroksi-oktadeka, 11E ,15Z-trienoik asit, metil-p-hidroksi-sinamat, labdan türevi ve poliasetilenlerdir (41).

2.4.6 Farmakolojik Çalışmalar

2.4.6.1 *In vitro* çalışmalar

Antiviral ve viral direnç aktivitesi:

Viral çoğalmadan 4-6 saat önce fare L-929 (fare fibroblast hücreleri) veya HeLa (insan serviks kanseri hücreleri) hücrelerinin ekinaseyanın toprak üstü kısımlarının sıkılmasıyla elde edilen 20µg/ml sıvıyla inkübasyonu, hücrelerin influenza, herpes ve veziküler stomatit viruslerine karşı direncini en az 24 saat süreyle % 50-80 oranında artırmıştır. Hyalüronidazın varlığı bu etkiyi ortadan kaldırmıştır (114).

DEAE (dietilaminoetil) dekstranın varlığında 20-200 µg/ml konsantrasyonlardaki sıkılmış ekinaseya suyunun liyofilizati ansefalomiyokardit ve veziküler stomatit virüslerine karşı antiviral aktivite göstermiştir (41).

Dekoksiyon şekli ve *Echinacea purpurea* bitkisinin % 30 etanollü ekstresi maymun böbrek hücre kültüründe ECHO9 Hill virüsünün intrasellüler yayılımını önlemiştir (115).

Fagositozun ve hücre sayısının stimülasyonu:

Sıkılmış ekinaseya suyu 5.0 mg/ml konsantrasyonda, fagosit edici insan granulosit oranını belirgin şekilde % 75'ten % 95'e çıkarmış ve aynı zamanda maya partiküllerinin fagositozunu % 50'den daha fazla oranda uyarmıştır (41, 116).

Echinacea purpurea'dan hazırlanan saf polisakkaritler (EPS-*echinacea purified polisaccharides*) güçlü bir şekilde makrofajları aktive etmişlerdir. Makrofajları aktive eden bu bileşikler tümör hedeflerine karşı ekstrasellüler sitotoksikite geliştirmiştir. Bu etki EPS'nin tek başına ve lenfositlerin yardımı olmadan oluşturduğu bir etkidir. Ayrıca oksijen radikallerinin ve interlökinin makrofajlar tarafından üretimi ve salgılanması EPS aktivasyonundan sonra artmıştır. Makrofaj hücre toplulukları bu polisakkaritlerin etkisi yönünden başlıca hedeftir. EPS T lenfositler üzerine etkili değildir. B lenfositlerin *E. purpurea* EPS ile inkubasyonundan sonra B lenfositler nispeten ılımlı proliferasyon gösterirler. Böylece, bu bileşikler en azından doku kültüründe tamamen nontoksiktir (117).

Fagositozun in vitro stimülasyonu kafeik asit türevleri ile de ileri çalışmalar yapılarak kanıtlanmıştır (41, 118).

Echinacea purpurea'nın büyük çaplı hücre kültürlerinden saflaştırılarak elde edilen poliholozitler *in vitro* insan fagositlerini aktive etme yetenekleri için test edilmiştir. Bu bileşikler soft agardaki polimorfonükleer (PMN) lökositlerin spontan motilitelerini fazlalaştırmıştır

ve bu hücrelerin *Staphylococcus*'ları öldürme yeteneğini arttırmıştır. Monositler TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 salgılamak üzere aktive edilirler (119).

Hyaluronidaz inhibe eden aktivite:

Hyaluronidaz inhibe edici aktivite *Streptococcus mucosus* kültüründe gösterilmiştir. Bakterilerin hyaluronidaza bağlı dekapsülasyonu (hyaluronik asidin depolarizasyonuna bağlı), 0.3 ml. test solüsyonuna 0.1 ml ekinaseya özsuju eklendiğinde azalmıştır (41).

Kütle Spektrometresi ile yapılan analizde *E.angustifolia* köklerinde dört esas kafeoil bileşeni saptanmış ve tanımlanmıştır. Bu bileşenler arasında hyaluronidaz inhibe edici aktivitenin şikorik asit ve kaftarik asitte klorojenik asitten daha fazla olduğu gösterilmiştir (120).

Serbest radikal temizleme özelliği:

Echinacea'nın karakteristik bileşeni olan kafeik asit deriveleri şikorik asit için IC₅₀ 16.5µM, doza bağlı olarak kollajenin serbest radikale bağlı degradasyonunu önlemiştir (121).

Sitotoksisite özelliği:

E.purpurea bitkisinin 100 µg polisakkarit fraksiyonu, makrofaj aktive edici faktörün 10 ünitesi ile aynı şekilde P-815 (fare mastositoma hücreleri) hücrelerine karşı peritoneal makrofajlar ve kemik iliği makrofajlarını uyarmıştır (117, 125).

Yara iyileştirici aktivite:

Kollajen kafesine yerleştirilmiş fibroblastlarla *E.purpurea* ekstresinin CH3H10T1/2 fare fibroblastlarının kollajen kontraksiyon yeteneği üzerine çalışma yapılmıştır. Taze bitkiden hazırlanan etanollü ekstre (son etanol konsantrasyonu % 65), kafesin hazırlanması sırasında, kollajen jelin her 2 ml. sine 10µl veya 30µl eklendiğinde kollajen kontraksiyonunu belirgin şekilde inhibe etmiştir. Eşdeğer miktardaki etanol inhibitör etki göstermemiştir. Jelin hazırlanması ile ekstrenin eklenmesi arasında geçen zaman arttıkça fibroblastların elongasyonunun inhibisyonu daha az olmuştur ve süreç kollajen bağlanmasına doğru gitmiştir. Jel oluşumundan 1 saat sonra ekstre eklendiğinde hiçbir etki görülmemiştir (123).

2.4.6.2 *In vivo* alışmalar

Poliholozitler deneklere intravenöz olarak verildiğinde endotel hücrelerine adherens (bağlanma) aktivitesi göstererek periferik kanda polimorfonükleer (PMN) lökositlerin sayısında hızlı bir düşüşe neden olmuştur. Bu düşüşü PMN sayısında artış ve monositlerde daha az artışa bağlı lökositoz izlemiştir. Stab hücrelerin ve bazı geçen şekillerin ve hatta myelositlerin görülmesi hücrelerin kemik iliğinden periferik kana gn göstermektedir. Akut faz C- reaktif protein (CRP), IL-6 oluşturan monosit ve makrofajların aktivasyonuna bağlı olarak uyarılmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızında orta derecede artış tespit edilmiştir. Farelerde olduğu gibi insanlarda da poliholozitler akut faz reaktanları ve fagositlerin aktivitesini uyarabilmektedir (119).

Echinacea bitkisinin etanollü ekstreleri farelerle karbon klerens testinde ve granulosit testinde immunolojik aktivite yönünden

incelenmiştir. *In vivo* deneylerde oral yolla verilen ekstreler fagositozu belirgin şekilde arttırmıştır (124).

E.purpurea bitkisinin hücre kültürlerinden elde edilen poliholozitler *in vivo* çalışmalarda dalak ve kemik iliğinde fagositlerin proliferasyonu ve granulositlerin migrasyonunda artış sağlamıştır. Bu etkiler farelerde, biri çoğunlukla M phi (lenfosit kültüründe hücre proliferasyonu için kullanılan ham ekstre) bağımlı, diğeri ise granulosit bağımlı patojen olan *Listeria monocytogenes* ve *Candida albicans* ile oluşan letal enfeksiyonlara karşı mükemmel bir koruma sağlamıştır (125).

Erkek sıçanlarla yapılan *in vivo* bir çalışmada, 4 gün süreyle günde 2 kez gavajla *Echinacea*'nın şikorik asit, poliholozit ve alkilamit içeren preparatları farklı konsantrasyonlarda verilerek immunomodulator etkileri değerlendirilmiştir. Alveolar makrofajın fagositik aktivitesi *Echinacea* bileşiklerinin konsantrasyonlarındaki artışa bağlı olarak artmıştır. *Echinacea* bileşiklerine yanıt olarak TNF-alfa ve IFN-gamma gibi sitokinlerin salınımindaki artış sıçan dalak makrofajında da belirgindir fakat daha yüksek konsantrasyonlarda görülmüştür. Bu sonuçlar şikorik asit, polisakkarit ve alkilamitin optimal konsantrasyonlarını içeren *Echinacea* preparatlarının sıçanlarda *in vivo*, nonspesifik immun cevabı uyarmada güçlü etkileri olduğunu göstermiştir (126).

E.purpurea bitkisinin, farelerdeki karagene bağlı ödeme karşı antienflamatuar aktivitesi günde 2 kez 30-100 mg/kg ağız yoluyla verilerek değerlendirilmiştir. Sadece yüksek dozlar zamana bağlı olarak ödeme oluşumunu önlemiştir. 100 mg/kg *Echinacea* sadece siklooksijenaz -2'nin (COX-2) peritoneal makrofajlara geçişini azaltmıştır. Bu çalışma antienflamatuar etkinin, bu bitkinin kısmen COX-2 geçişinde yaptığı değişime bağlı olduğunu göstermiştir (127).

Eritrolösemik fare modeli ile yapılan bir çalışmada spesifik tümör hücre immünizasyonunu izleyerek diyetle her gün verilen *E.purpurea* içeren kombine tedavi sonucunda, immün hücrelerin uyarılması ve yaşam süresinin uzaması yalnız immünizasyonla sağlanan tedaviye göre daha iyi sonuçlar alınmıştır (128).

2.4.6.3 Klinik Çalışmalar

Rastgele, çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada 2-11 yaşları arasındaki Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE) tanısı konulmuş 707 çocuktan 337'sine *Echinacea purpurea*'nın toprak üstü kısımlarından çiçek açma zamanı toplanarak hazırlanan bir preparat olan Echinacin, 370 çocuğa ise plasebo verilerek bitkinin ÜSYE üzerine etkisi araştırılmıştır. Düzeltme bakımından 2 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. *Echinacea* alan grupta döküntü oluşumu plasebo alan gruptan daha yüksek bulunmuştur (129).

Soğuk algınlığı veya gribin erken semptomlarını gösteren 95 kişiye 90 gün süreyle rastgele *Echinacea plus* isimli bir çay preparatı veya plasebo verilerek yapılan çift kör çalışmada *Echinacea* alan grupta anlamlı düzeltme saptanmıştır. Olumsuz etki bildirilmemiştir (130).

Ticari olarak, sabit bitkisel kombinasyona sahip olup, *Echinacea* içeren bir preparatla yapılan rastgele, çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada akut soğuk algınlığı olan 263 hasta, tedavinin 4. ve 8. günlerinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar bitki preparatının etkili, güvenilir olduğunu ve semptomlarda hızlı iyileşme sağladığını göstermiştir. Bulgular ilk görüldüğünde alındığı zaman sonuçlar daha belirgin olmuştur (131).

Rastgele, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada yaşları 2-11 arasındaki 524 çocuk 4 ay süreyle sonbahar, kış aylarında izlenmiştir.

Bu sürede ÜSYE geçiren çocuklar *Echinacea* veya plasebo verilerek tedavi edilmişlerdir. Çalışma süresince en az bir kez ÜSYE geçiren 401 çocuk arasında, plasebo alan çocukların % 69.2'sinde, *Echinacea* alan çocukların ise % 55.8'inde ikinci kez ÜSYE görülmüştür. *Echinacea* kullanımı bir sonraki ÜSYE riskini % 28 azaltmıştır (132).

80 erişkin hasta ile yapılan rastgele, çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada soğuk algınlığı semptomlarının ilk görüldüğü anda vermeye başlanan *E. purpurea* bitki preparatı (Echinacin, EC31J0) ile iki tedavi grubu arasındaki hastalık süreleri karşılaştırılmıştır. Echinacin verilen grupta ortalama hastalık süresi 6 gün olup plasebo alan grupta ise 9 gün olarak saptanmıştır. EC31J0 soğuk algınlığı olan kişilerde plasebo alanlara göre semptomları daha hızlı hafifletmiş olup iyi tolere edilmiş ve klinik olarak etkili bulunmuştur (133).

Soğuk algınlığında *Echinacea purpurea* preparatlarının farklı dozlarının etki ve emniyetini araştırmak üzere rastgele, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 559 sağlıklı erişkin gönüllünün, soğuk algınlığına yakalanmış olan 246'sı günde 3 kez 2'şer tablet Echinaforce (% 95'i *E.purpurea* bitkisi), *Echinacea purpurea* konsantresi (7 kat daha konsantre), özel *E.purpurea* kök preparatı veya plaseboyu, kendilerini iyi hissedene kadar, 7 günden uzun olmamak koşuluyla kullanmışlardır. Echinaforce ve konsantre preparatı daha etkili bulunmuştur. Tüm tedaviler tolere edilmiştir (134).

Echinacea, Propolis ve vitamin C içeren bir preparatın 12 haftalık bir kış periyodunda solunum yolu enfeksiyonlarını önlemedeki etki ve güvenilirliğini değerlendirmek üzere rastgele, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Yaşları 1-5 arası değişen 430 çocuğa rastgele bitki ekstresi içeren preparat ile plasebo verilmiştir. Hastalığın devam süresi ve tekrarlama sayısı preparatı kullanan grupta anlamlı

şekilde daha düşük bulunmuştur. Yan etkiler nadir, hafif ve geçici olarak saptanmıştır (135).

2.4.7 Tedavide Kullanımı

Tıbbi endikasyon olarak soğuk algınlığının erken semptomlarının tedavisinde kullanımı önerilmiştir (111).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization) monografı *E.purpurea* ve işlenmemiş materyali *Echinacea purpurea* (L.) Moench'in taze veya kuru toprak üstü kısımlarının tam açmış çiçeğinin hasatı olarak tanımlamıştır. Tavsiye edilen doz özellikle sadece taze sıkılmış suyunun 6-9 ml sidir. Tıbbi kullanımı oral yoldan soğuk algınlığı, solunum yolları ve üriner sistem enfeksiyonların destek tedavisinde WHO monograflarında belirtilen klinik verilerle desteklenmiştir (71).

ESCOP monograflarında tedavi endikasyonu, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarının (soğuk algınlığı) ve aynı zamanda ürogenital sistem enfeksiyonlarının destek tedavisi ve profilaksisidir (41).

Echinacea purpurea Herba German Commission monograflarında yer almaktadır (38).

2.4.8. Piyasa preparatları:

Almanya’da satılan preparatları (61)

1. Taze bitki özsuğu:

Echinacea Saft (ekinaseya şurubu)

2. Echinacea tentürü (Echinacea tinctura):

Echinacea purpur Urt (Echinacea purpura Urtinktur), homeopatiktir.

3. Taze bitki özsuğu (% 16) içeren merhem:

Echinacin Salbe

4. 100 mg ekstre içeren tablet:

Echinacea ratio Tabletten (Echinacea ratiopharm 100 mg) Çiçekli taze bitki özsuğunun kurutulmasıyla elde edilen pastil:

Echinacin Capsetten Lutschpastillen

5. Solüsyon:

Echinacin Liquidum veya Eshinacin Saft

7. Bitki özsuğu:

Echinacea STADA Classic Tropfen

8. 100g yeni açmış bitkiden kurutulmuş özsuğu içeren tablet:

Exberitox mono 100 Tabletten

9. Taze bitki özsuğu:

Esberitox mono Tropfen

10. Taze bitki özsuyu:

Florabio Naturreiner Heilpflanzensaft Sonnenhut / *Echinacea* Presssaft

11. Taze bitki özsuyu:

Resistan mono Tropfen

Kombine preparatlar:

1. Esberitox N Loesung: *E.pallida* kökü+ *Echinacea* kök ekstresi+ *Thuja occidentalis* filizi ekstresi + yabani indigo kökü tentürü

2. Esberitox N Tabletten: *E.pallida* kökü+ *Echinacea* kökü+ *Thuja occidentalis* filizi+ yabani indigo kökü



Resim 13: Almanya'da satılan bazı *E.purpurea* preparatları

Türkiye'de satılan preparatları:

Echinacea tab. 520 mg (Solgar) *Echinacea* tozu ekstresi + *Echinacea* tozu

Vita Gummy's Propolis & *Echinacea* çiğneme tableti

Mr.Tumee, ekinezya & çinko & C vitamini çiğneme tableti

İmmuzinc şurup (Berko), mürver + ekinazya + propolis + çinko + C vitamini

İmmuzinc tablet (Berko), Beta glukan + ekinazya + çinko + C vitamini

Echinacea pastil (Kurtsan), *E. purpurea* özsuğu, vitamin C, mentol, timol



Resim 14: *E.purpurea* içeren bazı preparat örnekleri

2.4.9. Dozaj ve veriliş yolları

12 yaş üzeri adolesanlar, erişkinler ve yaşlılar:

Özsuyu 6-9 ml/gün veya 8-18 g bitki materyaline eşdeğer kurutulmuş özsuğu, 2 -4 doza bölünür (111).

Çocuklar:

1 yaşın altında kontrendikedir (111).

Ayrıca yüzeysel yaralanmalarda ve *Herpes simplex*'te tedaviye yardımcı olarak en az % 15 özsu içeren yarı katı preparatları topikal kullanım için önerilmektedir (38, 41).

1-6 yaş arasındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Kullanım süreleri: Soğuk algınlığının ilk belirtileri görüldüğünde tedaviye başlanmalı ve 10 günden fazla kullanılmamalıdır. Eğer bulgular ürün kullanılırken giderek kötüleşiyorsa ya da 10 günden fazla sürüyorsa bir uzman tarafından değerlendirilmesi gerekir (111).

2.4.10. Yan etki-Toksisite

2.4.10.1. Toksisite:

Tek doz toksisitesi:

Tek doz oral veya intravenöz yoldan verilen sıkılmış ekinaseya suyu maksimum alınabilir dozda verilen sıçanlarda ve farelerde toksisite saptanmamıştır (41, 136).

Tekrarlanan doz toksisitesi :

Erkek ve dişi sıçanlarda 4 hafta süreyle farklı dozlarda oral yoldan bitki özsu verildiğinde gruplar arası laboratuvar ve nekropsi (otopsi) sonuçlarında farklılık saptanmamıştır (41, 136).

Mutajenik potansiyel:

Fareler, mikroorganizmalar ve memeli hücrelerinde yapılan *in vitro* testlerin tümünde negatif sonuçlar alınmıştır. Başka bir *in vitro* karsinojenite çalışmasında ise *E.purpurea*, hamster embriyo hücrelerinde malign transformasyon oluşturmamıştır (118, 146).

Gebelikte *Echinacea* almış 412 kadın ile yapılan prospektif kontrollü bir çalışmada, preparatı kullanan 206 kadından 112'si, ilk trimestrda (gebeliğin ilk üç ayında) ilacı almıştır. İlaç kullanan grubun 6'sında major malformasyon ve 13'ünde spontan abortus görülmüş olup bunların 4'ünde *Echinacea* birinci trimestrda alınmıştır. Kontrol grubunda ise 7 spontan abortus, 7 major malformasyon görülmüştür. Karşılaştırmada farklılıklar görülmemiştir (41, 137).

2.4.10.2. Yan etkiler

E.purpurea preparatlarının ağız yolundan verilmesi ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, yan etkiler plasebo ile karşılaştırılabilir oranda, %15'in altında bulunmuştur. Preparatlar çok iyi tolere edilmiştir (41, 133).

Kullanım sırasında hipersensitivite reaksiyonları (kızarıklık, ürtiker, Stevens- Johnson Sendromu (deri ve mukozalarda eritem, vezikül, bül ve plaklar tarzında polimorfik lezyonlarla karakterize, enfeksiyon, toksik ajanlar ve ilaç kullanımı gibi faktörlerle oluşan hastalık), deride anjiyoödem, bronkospazm, astım ve anafilaktik şok) olabilir (111).

Echinacea atopik hastalarda allerjik reaksiyonları tetikleyebilir. Otoimmün hastalıklarla birlikte [ensefalitis disseminata (yaygın beyin iltihabı), eritema nodozum, immun trombositopeni, Ewans sendromu (otoimmun trombositopeni ve otoimmun hemolitik aneminin

birlikte veya birbiri peşi sıra görüldüğü bir sendrom), renal tubular disfonksiyonla birlikte Sjögren sendromu (ağız ve göz kuruluğu ile giden bir sendrom)] bildirilmiştir. 8 haftadan daha uzun süreli kullanıldığında lökopeni olabilir (111).

Yan etki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Aşırı doza bağlı vak'alar bildirilmemiştir. Gebelik ve laktasyonda kullanımı, verilerin yetersiz olması nedeniyle önerilmemektedir. Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur (111).

2.4.10.3 İlaç etkileşimleri:

Siklosporin ve metotreksat gibi immunosupresif ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (111).

2.4.10.4. Kontrendikasyonları.

1 yaşın altındaki çocuklarda immün sistem tam gelişmediği için kontrendikedir. Asteraceae familyasının etkili bileşenleri veya bitkilerine karşı aşırı duyarlılığı olan kimselerde kullanılmamalıdır. Tüberküloz, sarkoidoz gibi progresif sistemik hastalıklar, kollajenoz, multipl skleroz gibi oto immün hastalıklar, HIV enfeksiyonu, AIDS gibi immün yetersizlik durumlarında, onkolojik sitostatik tedavi, organ veya kemik iliği transplantı gibi immunosupresyon durumlarında, agranulositoz, lösemi gibi hematolojik sistemik beyaz küre hastalıklarında , ürtiker, atopik dermatit, astım gibi allerjik diatezi (eğilimi) olanlarda kontrendikedir (111).

2.5 Beta Glukan

Saccharomyces cerevisiae

Maya hücre duvarından elde edilen Beta glukan

Beta 1,3/1,6 glukan ve türevleri

2.5.1 Sinonimleri

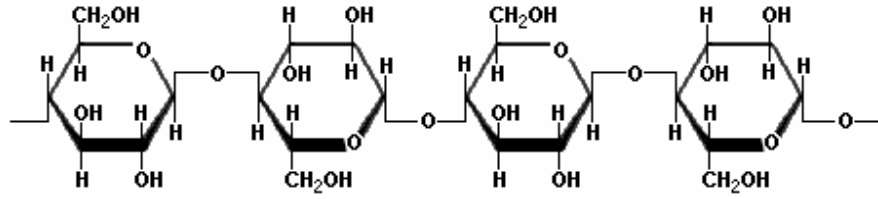
Barley (*Hordeum vulgare* L.) Beta-glukan, Barley B-glukan, Beta-1,3/1,6- D- Glukan, Beta 1,3/1,6 Glukan, Beta-1,3/1,6 Glucans, Beta-1,3-D Glukan, Beta-1,3-Glukan, Beta 1,3 Glukan, Beta 1,6 Glukan, Beta 1,3 Glucans, Beta Glukan, Beta-Glukan, Beta-Glucans, Beta Glycans, Beta-Glycans, Grifolan (GRN), Lentinan, Oat Beta Glukan, Oat B-Glukan, PGG Glukan, PGG-Glukan, Poly-[1-6]-Beta-D-Glucopyranosyl-[1-3]-Beta-D-Glucopyranose, Schizophyllan (SPG), SSG, Maya türevi Beta Glukan (138).

2.5.2 Tarihçe

Poliholozitler, immünomodülatör olarak kullanımı uzun sayılacak bir geçmişe sahiptir. Shear polisakkaridi olarak adlandırılan tümör nekroze edici faktör ile ilgili ilk araştırma, 60 yıl kadar önce basılmıştır. 1960'lı yıllarda Nicholas DiLuzio ve ekibi beta glukanların geniş spektrumlu antibakteriyel ve tümör inhibitör aktivitesini tanımlayan makale yazmıştır (139). Von Dungern serumda maya ile komplemanın karşılıklı etkileşimini tespit etmiştir. Daha sonraları çok sayıda bilim adamı, Zymosan olarak adlandırılan, ekmek mayası hücre duvarından elde edilmiş bir preparat geliştirmişlerdir. Bu preparat daha sonra bir çok araştırmacı tarafından insan ve hayvanlarda hastalık direnci ile ilgili çalışmalarda kullanılmışlardır. Yıllar sonra Zymosan'ın aktif kısmı Beta – (1,3) ve Beta-(1,6)-Glukan olarak tanımlanmıştır (140). 1985 yılında 2 tip

glukan; lentinan ve şizofillan, kanser tedavisinde immunostimülan olarak Japonya’da lisans almıştır (141).

2.5.3 Kaynakları ve kimyasal yapısı:



Şekil 1: Beta Glukan’ın kimyasal yapısı

Çeşitli glukan tipleri hemen her tür mayadan elde edilebilmektedir. Beta-glukanlar, arpa, yulaf, çavdar ve buğday (Gramineae fam. bitkileri) gibi bitkilerde sırasıyla % 7, % 5, % 2 ve %1den daha az miktarlarda bulunur (142). Bununla birlikte en yaygın şekilde *Saccharomyces cerevisiae*’den elde edilen glukan ile çalışmalar yapılmaktadır. Maya glukanı en yüksek biyolojik aktiviteyi meydana getiren glukandır. Glukan mannan, proteinler, lipidler, ve az miktarda kitinle birlikte maya hücre duvarını oluşturur. Değişik mantarlardan glukanların izolasyonu pek çok ülkede mantarın halk ilacı olarak kullanımı sonucunda mümkün olmuştur. Yapısındaki farklılıkların yanı sıra bu glukanlar genellikle dallanmaları ve üç boyutlu yapıları ile farklılık göstermektedir. İmmunostimülan aktiviteleri molekül dizilişindeki üçlü helezon oluşumu ile ilişkilidir. D-arabinofuranozil veya D-mannopiranozil dallarının ilavesi ile bu glukanların antitümör aktivitesinde artış sağlamıştır (141).

Beta-Glukanlar, *Saccharomyces cerevisiae*’den elde edilir ve 20-30 glikoz zinciri ve D-glikoz moleküllerine bağlı beta 1,3 ve 1,6 yan zincirlerinden oluşmuştur. Bütün aktiviteleri bu yapıdan kaynaklanmaktadır (139).

Beta Glukanlar ardışık sellotrioz üniteleri içeren düzenli alanların arasında çapraz bağlantılar oluşturan yaklaşık 250.000'ne kadar glikoz artığı içeren solucanvari silindirik moleküllerden oluşmuştur (142).

2.5.4 Farmakolojik Etkileri

2.5.4.1 İmmunolojik Etkiler

Fagositler (monosit, makrofaj, granulosit), Natural Killer hücreler (NK), Lymphokine- Activated Killer (LAK), dendritik hücreler ve derinin Langerhans hücrelerinin dectin-1(beta GR) olarak adlandırılan spesifik reseptör noktaları beta 1,3 ve beta 1,6 glukanlara bağlanır. Fagositler aynı zamanda bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* gibi), virüsler (*Herpes* virus, viral hepatit, HIV enfeksiyonları), mantarlar, parazitler, ve muhtemelen neoplastik hücreler gibi yabancı hücreleri tanıyan ve bağlayan çok sayıda reseptör taşımaktadır (139, 143).

Hücre reseptörü öncelikle beta glukanlara bağlandığında immun aktivite başlamış olur. Yüzeylerinde depolanmış olan opsoninler ve antikorların tanınması ile de belirlenmiş organizmaların bağlanması kolaylaşır. Önce hücre reseptörleri beta glukanlara bağlanır ve immün aktivite başlar. Aktive olmuş makrofajlar fizyolojik ve morfolojik değişime uğrar. Bu fagositik aktivitede artışla sonuçlanır, başlıca sitokinler veya hormon habercileri salgılanarak hem doğuştan hem de kazanılmış immün sisteme bağlanırlar. Tümör nekroze edici faktör alfa, interlökin-1 beta ve granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi sitokinler ve diğer faktörler lokal ve sistemik immüniteyi etkilerler (139).

Dr. Adem Arık ve Dr.Hakan Yiğit tarafından Mustafa Nevzat ilaç firmasının desteğiyle yapılmış fakat yayınlanmamış bir çalışmada, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanısı konmuş (viral, bakteriyel) 1-8 yaş arası 32 çocuğa günde 10 mg beta glukan verilerek kontrol grubu ile karşılaştırılmış, 6 ay süreyle ilaç alımından sonraki enfeksiyonların sayısı, alınmadan önceki döneme göre anlamlı şekilde azalmıştır (Ek-1)).

Farelerde yapılan bir çalışmada, mide içine veya damar yolu ile verilen yulaf beta glukanının, *Eimeria* koksidiozisine (farelerin ince barsaklarında yerleşip çoğalan *Eimeria vermiformis*'in yol açtığı enfeksiyon) karşı immun işleyişi düzenlediği ve dirençte artış sağladığı görülmüştür (144).

Çözünebilen bir glukan türevi ile antitümöral ve antibakteriyel aktivite değerlendirilmiş, meme karsinomu ve melanoma B16'nın büyümesinde azalma ve yaşam süresinde uzama saptanmıştır. Glukan *Staphylococcus aureus* ile enfekte farelerde yaşam süresini uzatmıştır ve farelerde hepatosplenomegali ile granulom oluşumuna rastlanmamıştır (145).

Polimorfnükleer (PMN) lökositlerin antitümör immünomodülatörlerle birlikte tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiş ve PMN lökositlerin beta 1,3-glukan ile birlikte sitotoksik aktivitesi çok yüksek, % 100'e yakın bulunmuştur (146).

Yapılan epidemiyolojik ve biyolojik çalışmalar sonucu, Japonya'da meme kanserinin düşük oranlarda görülmesinde bir deniz yosunu olan *Laminaria*'nın önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. *Laminaria* sindirilmeyen lifler içerir, bu nedenle fekal hacmi artırır ve barsak geçiş zamanını azaltır. Sterollerin posthepatik metabolizmasını değiştirir. Antibiyotik içerdiği için fekal ortamı etkileyebilir. *Laminaria*, 1,3-

beta glukana içermekte olup fekal floranın enzimatik aktivitesini değiştirir ve konakçı aracılığı ile immün cevabı uyarır. *Laminaria*'nın hem meme kanserinin başlaması hem de endojen fizyolojik faktörlerde artışı önlemede rol oynadığı düşünülmektedir (147).

2.5.4.2 Konakçı İmmün Cevabı

Saf maya glukunun hızla konağa verilmesi mikrobiyal patojenlere ve muhtemelen neoplastik hücrelere karşı farklı oranlarda konak direncinde artışla sonuçlanır. Böyle bir direnç oluşmadan önce yüzey reseptörleri, makrofajlar, monositler, nötrofiller, dendritik hücreler üzerindeki Dectin-1 ve T hücre subpopulasyonunun tanınması ve beta-glukana bağlanması gerekir. İnflamatuar makrofajlar gibi alveolar (akciğer) makrofajlar da Dectin-1 (beta GR) glukana reseptörünün en yüksek yüzey geçişini gösterirler ve patojenik hedef partiküllerini içine alarak temizlemek için önemli bir süreç oluştururlar. Bu, immün süreç ve hastalıkların kontrolünde reseptörün rolünü ortaya koymaktadır. Maya tipi beta glukunların aynı zamanda güçlü biyolojik cevap değiştirici özellikleri vardır. Mononükleer fagositler tarafından başlatılan uyarıcı olaylar serisini ortaya çıkararak değişik biyolojik işlemlerle belirgin şekilde konakçı direncini arttırırlar. Beta glukunun etkileşimi ve bağlanması ile makrofajlar lizozim, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksit gibi bakterisidal bileşikler oluştururlar. Ayrıca bu hücreler çevredeki lokal ve kazanılmış spesifik bağışıklığı başlatan makrofaj ve lenfositlerle etkileşerek inflammatuar sitokinlerin oluşumunu başlatırlar. Bu sitokinlerden bazıları interlökin-1, interlökin-6, ve tümör nekroze edici faktör alfa'dır (139)

İnterlökin-1, makrofajlar tarafından glukunun bağlanması ve fagositozu ile bu hücreler, bir immün sistem habercisi olan interlökin-1'i (IL-1) salgırlar. IL-1 alfa ve IL-1 beta inflammatuar reaksiyonlarda iki aynı polipeptiti içerirler (139).

İnterlökin-6, konakçı savunması, akut faz reaktanları, immun cevap, hematopoezis veya kan hücrelerinin yapımında önemli rol oynamaktadır (139).

Tümör nekroze edici faktör alfa, deneysel koşullarda beta gluklan alan farelerin peritoneal makrofajlarında, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF-alfa) yapımı saptanmıştır. Aynı şekilde beta gluklan ile uyarılmış insan monositlerinin, kültürde TNF-alfa oluşturduğu görülmüştür. TNF-alfa yapımında Dectin-1 makrofaj reseptörünün bağlanması ile ilgili çalışmalar pek çok patojenin kontrolünde gerekli ciddi bir adım olmuştur (139).

. Meme, over ve serviks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada 49 postoperatif hastada beta gluklanın etkileri incelenmiştir. Tüm hastalar klinik olarak evre 2 kanser olarak değerlendirilmiştir. 26 hastaya operasyondan 7 gün önce ve sonrasında, yemeklerden önce günde 3 kez 7.5 mg dozda, 15 ay süreyle beta gluklan verilmiştir. 23 hastaya tedavi verilmemiştir. İkinci çalışmada ise postoperatif relaps görülmüş ve 3 ay veya daha az ömrü kaldığı düşünülen ve inoperabl 99 hastada beta gluklanın yaşam süresine etkileri değerlendirilmiştir. 54 hastaya günde 3 kez 15 mg beta gluklan verilmiştir. 45 hastaya tedavi verilmemiştir. İlk çalışmada kontrol grubunda 23 hasta dışında cerrahiden sonra 5 hastada rekürrens (nüks) görülmüştür. 15 aylık takip süresinde beta gluklan ile tedavi edilen hastalarda nüks görülmemiştir. İkinci çalışmada ise beta gluklan alan hastaların % 65'i, 3 aydan fazla, % 43'ü 6 aydan fazla yaşamıştır. Kontrol grubunun ise % 4.4'ü 3 ay yaşamış, 6 ay yaşayan hasta olmamıştır (148).

Çok sayıda tıbbi mantarın (*Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Schizophyllum commune*, *Trametes versicolor*, *Inonotus obliquus* ve *Flammulina velutipes*) hem sellüler komponentlerinin hem de sekonder

metabolitlerinin konakçı immün sistemini etkiledikleri gösterilmiştir. Böylece bu mantarlar değişik hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Tıbbi mantarlardan gıdasal lifler, lektinler ve terpenoitler kadar hetero-beta-glukanlar ve bunların protein kompleksleri gibi pek çok antitümör poliholozitleri izole edilmiştir (149).

Multipl şiddetli travması olan 41 hastada hastane enfeksiyonu sonucu oluşan pnömoni ve sepsisi önlemek için yapılan rastgele çift körlü kontrollü çalışmada glukan verilen grupta enfeksiyon görülme oranı belirgin şekilde düşük bulunmuştur (150).

Makrofajların optimal işlev görmesi için bir plasma maddesi olarak belirlenmiş RF (Recognition Factor) gereklidir. Glukan tek başına veya RF ile kombine edildiğinde güçlü bir makrofaj aktivatörü görevi yapmaktadır. RF aktivitesi malign hastalıklarda plazmada oldukça düşer ve düzeyin düşüklük derecesi ile malignitenin şiddeti ilişkili görünmektedir. Malign hastalığa sahip 9 hastaya glukan, RF ile birlikte verildiğinde lezyonun büyüklüğü ile bağlantılı olarak değişik oranlarda düzelme tespit edilmiştir (151).

2.5.4.3 Antibiyotik tedavisi üzerine etkisi

Beta glukan antibiyotik tedavisini güçlendirmektedir. Beta glukan farklı bakteriyel ve fungal patojenlere karşı (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* gibi) veya *Herpes* ve sıçan viral hepatiti gibi viral patojenler ile karşılaşmış hayvanlarda antibiotik tedavisine eklendiğinde, enfeksiyonlara karşı düşük miktarda antibiyotik veya antiviral ilaçlara gerek duyulmuştur (139).

2.5.4.4 İmmün yetersizlik üzerine etkisi:

Viral nedene bağlı immün yetersizlik vak'alarında beta glukan, bu hastalarda enfeksiyöz süreci muhtemelen doğal viral enfeksiyona karşı direkt saldırı desteği ile veya fırsatçı patojenlerin aşırı artışını önleyerek düzeltir (139).

Dr. Sami Hatipoğlu tarafından yapılmış, Mustafa Nevzat ilaç firması tarafından desteklenmiş ve yayınlanmamış fakat gözlenmiş bir çalışmada 6 ay -6 yaş arası sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 73 hastadan bakteriyel kökenli olduğu düşünülen çocuklara, antibiyotik tedavisi ile birlikte 10 mg beta glukan verilmiş (imuneks caps), 10 günlük antibiyotik tedavisi bittikten sonra kontrole gelen 23 hastaya günde 1 defa 3 ay süreyle imuneks kullanması önerilmiştir. Semptom ve doktora başvuruda azalma olduğu görülmüştür (Ek-2).

2.5.4.5. Radyasyon üzerine etkisi:

Işın almadan 1 saat önce ve aldıktan 1 saat sonra farelere suda çözünebilen 6 poliglukan (glukan-C, glukan-F, glukan-S, krestin, lentinan ve şizofillan), 2 polimannan (mannan-A, mannan-R) ve bir polifruktan (levan) verildiğinde hemopoetik düzelmede artış olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hemopoetik iyileşme endojen dalak koloni analizi ile ölçülmüş ve ışın alan kontrol fare grubu ile ışın alan ve glukan-p (ışınlamaya bağlı hemopoetik hasarın düzelmesini arttırıcı etkisi gösterilmiş bir poliglukan) ile tedavi edilen fareler karşılaştırılmıştır. Işınlama öncesi ve sonrası glukan alan farelerde hemopoetik düzelme kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endojen koloni formasyonunun 3-4 katı artmış olduğu görülmüştür (152).

Nonspesifik immünte sistemlerinde radyasyon verilerek hasar oluşturulmuş farelerde glukanın etkisi araştırılmıştır. 200 Radlık bir doza maruz bırakılmadan önce glukun verilmesinin pozitif etkileri glukun almayan grupla karşılaştırıldığında, granulosit sayısında, kemik iliğindeki peroksidaz pozitif hücre sayısında ve dalağın kitle ve sellüleritesinde artış gözlenmiştir. 650 Radlık X ışınına maruz kalmadan 5 gün önce glukun verilmesi ortalama yaşam süresini uzatmıştır. Radyasyona maruz kaldıktan sonra beta glukun verilmesi farelerde yaşam süresinde anlamlı bir etki yapmamıştır (153).

2.5.4.6. Kemoterapi üzerine etkisi:

Kemoterapi immunsupresyona ve bunun sonucunda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. Yaşamı tehdit eden bu durumlar beta glukun verilerek önlenabilir. Kemoterapiye bağı lökopeni görülebilir. Sonuçta kemoterapinin küratif etkisini oluşturan ilaçlar daha az dozlarda kullanılır. Bununla birlikte beta glukun ile yapılan hayvan deneylerinde lökosit azalması önlenebilmektedir (139).

Deneyssel karaciğer metastazlı modelde amino grubu eklenmiş beta 1,3-D-glukun (AG) ve interferon-gammanın (IFN-gamma) birlikte antitümör etkisini araştırmak için çalışma yapılmıştır. Farelerin superior mezanterik veni içine kolon karsinoma hücreleri inoküle edilerek karaciğer metastazı oluşturulmuştur. Farelere tedavi, hücre inokülasyonundan 24 saat sonra 6 gün boyunca her gün uygulanmıştır. Kombine tedavi karaciğer metastazlarındaki büyümeyi tamamen önlemiştir (154).

Aynı şekilde beta glukunın farelerde oluşturulan tümörlerde kemoterapi ve radyoterapi ile kombine edildiğinde daha yüksek sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. (155).

2.5.4.7. Yara iyileşmesine etkisi:

Maya glukunun yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi pek çok hayvan deney modelleri ile gösterilmiştir. Her örnekte beta glukun ile tedavi edilen hayvanlarda daha fazla iyileşme görülmüştür. Histolojik çalışmalar glukun ile tedavi edilmiş hayvanlarda yaralı alana makrofajların erken ulaşması ile yara iyileşmesinin hızlandığını göstermiştir (139).

Tekrarlayan aftöz stomatiti olan 37 hasta ile yapılan kontrollü bir çalışmada beta glukunun lenfosit proliferasyonuna etkisi hücre kültüründe lenfosit cevabına bakılarak değerlendirilmiştir. Hastalarda kontrol grubuna göre, belirgin olarak daha az lenfosit proliferasyonu saptanmıştır. Plasebo alan hastalara göre beta glukun alan hastaların iyileşme oranı daha yüksek bulunmuştur (156).

Başka bir çalışmada ise tekrarlayan aftöz stomatiti olan 50 hastanın yarısına 6 ay süreyle günde bir kez 10 mg beta glukun verilmiştir. Diğer yarısı ise plasebo almıştır. Beta glukun alan grupta anlamlı oranda düzelme kaydedilmiştir (157).

2.5.4.8 Kan lipidleri üzerine etkisi:

Buğday beta glukunun HDL kolesterolü arttırdığı, total kolesterol düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir. LDL kolesterolü düşürücü etkisi yoktur. Yulaf beta glukunun kolesterol düşürücü etkisi tam bilinmemekle birlikte büyük ölçüde safra asitlerinin salgılanmasını artırıcı etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Buğday beta glukunu da aynı etkiye sahip olabilir (143).

ABD Food and Drug Administration (FDA) beta glukunun her öğünde 0.75 g ve psyllium'un 1.78 g, günde 4 kez alındığı takdirde

kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı hususunu uygun bularak onaylamıştır (158).

Hiperkolesteroleminin diyetle tedavisinde suda eriyebilen beta gluklan liflerinden zengin yulaf verilerek 6 haftalık kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışma LDL kolesterolü yüksek 156 erişkin hastada yapılmıştır. Doza bağı olarak LDL kolestrol düzeylerinin beta gluklanın hipokolesterolemik etkisi sonucu azaldığı görülmüştür (159).

Başka bir kontrollü çalışmaya katılan 20 hiperkolesterolemik hastaya yulaf kepeğinin suda çözünen lifleri (beta gluklan) 4 hafta süreyle günde 2 kez verilmiştir. Total ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma görülmüştür (160).

2.5.4.9. Beta gluklanın farmakokinetiği:

Buğday beta gluklanı alındıktan sonra ince barsaklarda sindirim gerçekleşmemektedir. Buğday beta gluklanının glikozidik bağlantıları beta tipindedir ve sindirim enzimleri arasında beta glikozidaz yoktur. Buğday beta gluklanının sindirimi bir miktar kalın barsaklarda bakteriyel glikozidazlar aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bakteriyel glikozidazlar aracılığı ile oluşan ve moleküler ağırlığı 20000 daltona kadar olan bir miktar oligoholozit absorbe olabilmektedir. Sindirilmiş buğday beta gluklanının büyük kısmı feçesle atılmaktadır (143).

2.5.5. Beta gluklanın kullanımı

Beta gluklan makrofajları aktive ederek nonspesifik immünite artırıcı etki oluşturmaktadır. Aynı zamanda antikarsinojenik,

antiaterosklerotik ve antienflamatuar etkiye sahiptir. Bazı olgularda yara iyileşmesini arttırıcı ve deri sağlığını destekleyici etkisi vardır (143). Özellikle HIV enfeksiyonu olan hastalarda çalışmalar az sayıda olmasına rağmen faz I ve faz II insan çalışmalarında, intravenöz beta glukan lentinan haftada bir kez 8 hafta süreyle ya da haftada 2 kez 12 hafta süreyle immunomodulator olarak kullanılmıştır (161).

Çözünmeyen beta glukan preparatları 1990'larda gıda uygulamalarına özellikle antibiyotikler için güçlü bir tamamlayıcı olarak girmiştir. Beta glukanın balık ve karideslerin su kültürlerinde yaşam süresini uzattığı saptanmıştır. Ayrıca büyükbaş hayvanlar, kümes hayvanları ve domuzdan yapılan gıdalara da katılmaktadır. Beta glukanların diğer uygulamaları gıda takviyesi olarak (kıvam verici ajan, yağ yerine, gıda lifi, hipokolesterolemik madde) kullanımlarıdır. Kozmetik alanda modifiye glukan (CM-Glukan) kullanılmaktadır (140).

2.5.6. Piyasa Preparatları

Avrupa'da satılan preparatları:

Beta Right® 3-6 Beta Glucans (Biothera) 250 mg 30 caps minimum %70 1,3/1,6 glukan içerir.

Beta Glucan and Echinacea Beta glukan 500 mg, *E.purpurea* 500mg (global supplements) 75 kullanımlık nutrisyonel Formula

Immunforte (Bioagra) 60, 90, 120, 180 caps Beta 1,3/1,6-D-Glukan, vitamin C, vitamin D, kalsiyum içerir.



Resim 15. Avrupa'da satılan bazı Beta Glukan preparatları

Türkiye'de satılan preparatlar:

Beta 1,3 Glucans (Solgar) 200 mg 60 tab

Imuneks 10 mg, 50mg caps 40 caps (Mustafa Nevzat)

Immunzinc (Berko) 40 tab beta glukan, *Echinacea*, çinko, C vitamini



Resim 16. Türkiye'de satılan Beta Glukan preparatlarından örnekler

2.5.7. Toksik etki ve Yan etki (161-165):

Toksik etki:

Fareler, sıçanlar, kobaylar ve tavşanlarda çözünebilir glukanın klinik öncesi güvenilirlik değerlendirmesi yapılmıştır. Veriler glukanın geniş doz sınırlarının üzerinde alınmasının mortalite veya anlamlı toksisiteye sebep olmadığını göstermiştir (163).

Yan etki:

Beta-1,3/1,6 glukun FDA tarafından GRAS (Generally Recognized As Safe) değerlendirmesine sahiptir. AIDS hastalarında beta glukun kullanımı ile ilgili olarak yapılan bir klinik çalışmada anafloitoit reaksiyon, sırt ağrısı, bacak ağrısı, depresyon, titreme, ateş, üşüme, granülositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme şeklinde şiddetli yan etkiler görülmüştür (161).

Beta glukunlar solunum yollarının alerjik yanıtını arttırabilmektedir. Değişik bitkilerde bulunan polenlerdeki Beta 1,3 glukun miktarları ölçülmüştür. Beta 1,3 glukunun, havadaki polen miktarlarının yüksek olduğu dönemlerde solunum yollarında inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (162). Normal immun sistem gelişimi olan çocuklar Beta 1,3 glukana maruz kalmaları durumunda bu bakımdan riskli grupta görünmektedir (163). Beta 1,3 glukun irritasyonu sonucu oluşabilen hiperventilasyon ve vokal kord (ses teli) fonksiyon bozukluğu astma semptomlarını taklit edebilmektedir (164).

Farelerle yapılan bir çalışmada havada bulunan Beta 1,3 glukun özellikle nemli ortamlarda atopik kişilerde olduğu gibi allerjen-spesifik Ig E yanıtına neden olmuştur (165).

Diğer İlaçlarla etkileşim:

Hayvan deneylerinde antibiyotikler, antifungal ajanlar, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların beta glukanla birlikte kullanılmasının sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (143).

Kontrendikasyonları:

Buğday beta glukanının herhangi bir maddesini içeren ürünler aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır (143).

Gebelik ve laktasyonda kullanım:

Emniyet ve etkisi açısından yeterli bilgi olmadığı için kullanımından kaçınmak gerekir (143).

Doz aşımı:

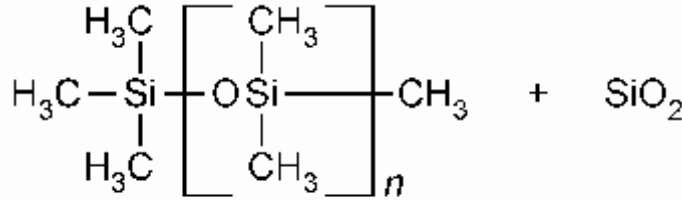
Doz aşımı ile ilgili veri yoktur(143).

2.6 SiMETiKON

Simeticonum

2.6.1 Kimyasal Yapısı

Simetikon 20 ile 400 polimerizasyon derecesinde % 4-7 oranındaki silisyum dioksidin (silika) poli(dimetilsiloksan) ile karışmasıyla hazırlanır. Simetikon % 90.5-99.0 oranında poli(dimetilsiloksan) içerir (36,166).



Şekil 2: Simetikon'un kimyasal yapısı

Polidimetilsiloksanlar gerçekte inert polimerlerdir. Simetikonda bulunanlar 14000-21000 arası moleküler ağırlığa sahiptir (167). Akışkan, grimsi-beyaz, yarı saydam bir sıvıdır. Pratikte suda çözünmez, etanolde çok az çözünür, pratikte çözünmez, metanolde çözünmez, etil asetat, metilen klorid ve metil etil keton ve toluen ile karışabilir (176).

Elde edilişi:

Poli(dimetilsiloksan); diklorodimetilsilan ve klorotrimetilsilanın hidrolizi ve polikondensasyonu ile elde edilir ve silisyum dioksit yüzeyde metilsilil gruplarının karışması ile modifiye edilir (136).

2.6.2 Tanımlama:

Avrupa Farmakopesinde yöntem 2.2.24'de belirtilen infrared absorpsiyon spektrofotometresi ile tanımlaması yapılmıştır (36).

Simetikon % 90.5'ten daha az ve % 99.0'dan daha fazla olmamak üzere polidimetilsiloksan ve % 4.0'dan az ve % 7.0'dan fazla olmamak üzere silisyum dioksit içermelidir (36, 166).

2.6.3 Farmakoloji

Simetikonun klinik kullanımı köpük önleyici özelliklerine bağlıdır. Silisyum köpük önleyiciler düşük yüzey basıncı ile bir tabaka oluşturmak üzere sıvıların yüzeyine yayılırlar ve böylece köpük balonlarının sönmesine neden olurlar. Simetikon gastrointestinal kanalda mukusla çevrelenmiş gaz baloncuklarına bağlanarak atılımlarını sağlamaktadır (167).

Farmakokinetiği:

Simetikon fizyolojik olarak inertsir; gastrointestinal kanaldan absorbe ediliyor gibi görünmemektedir, gastrik sekresyon veya gıdaların absorpsiyonu ile etkileşime girmemektedir, ağızdan alınmayı takiben ilaç değişime uğramadan feçesle atılır (167).

2.6.4 Tedavide Kullanımı

2.6.4.1 Simetikon flatulans, fonksiyonel mide distansiyonu ve postoperatif gaz oluşumuna bağlı ağrıların semptomatik tedavisinde yardımcı olarak kullanılır. İlaç reçetesiz olarak sıklıkla, üst gastrointestinal distansiyon, basınç hissi, dolgunluk hissi şeklindeki gaza bağlı semptomları rahatlatmak için antiflatulan olarak kullanılmaktadır. Simetikon aynı zamanda gastroskopi, kapsüler endoskopi ve pankreas ultrasonografisi öncesi görüntüyü iyileştirmek ve radyografi öncesi gaz gölgelerini azaltmak için de kullanılmaktadır (168,169). Simetikonun gastrointestinal kanaldan gaz atılımına yardımcı olması ve postoperatif gaz ağrılarını azaltması ile ilgili gastroskopik kanıtlar olmasına rağmen, normal koşullarda sık gaz belirtileri görülen hastalarda gaz birikimi ile ilişkisi açıklığa kavuşmamıştır. İlacın aynı zamanda bu belirtileri rahatlatmada etkili olabildiği gösterilmiştir. Simetikonun antasitler, antispazmodikler veya sindirim enzimleri ile preparatları bulunmaktadır ve bu ürünler henüz iyi bir değerlendirmeye tabi tutulmamıştır (167). İnce barsakların komputerize tomografide görüntülenmesinde negatif oral kontrast maddesi olarak etkili bulunmuştur (170).

Sezaryenli hastalarla yapılan çift, körlü bir çalışmada operasyon sonrası oluşan karın ağrısı ve gastrointestinal distansiyonu önlemede yararlı bulunmuştur (171).

Çift körlü placebo kontrollü bir çalışmada 28 aydan küçük inhalasyon anestezisi verilen çocuklarda operasyon sonrası gelişen karın ağrılarının tedavisinde simetikon kullanılması ile yakınmaların daha çabuk geçtiği görülmüştür (172).

2.6.4.2 Ani postprandial üst abdominal rahatsızlık

Simetikon etkili bir antifatulan olmasına rağmen ani postprandial üst abdominal ağrının aşırı gazdan kaynaklandığına dair mevcut kesin kanıt bulunmadığı gerçeğine karşılık, pek çok hasta ağrı semptomlarını gaza bağlamaktadır. Ayrıca yemekten sonra 30 dakika içinde oluşan bir belirti kompleksidir ve aerofaji ve hiperasidite oluşmadan üst abdominal rahatsızlıkla birlikte görülen gastointestinal distansiyon, dolgunluk ve baskı hissinden ibarettir (167).

2.6.4.3 İntestinal rahatsızlık

İntestinal rahatsızlık belirtilerinden gaz oluşumunun sorumlu olduğuna dair veri yoktur. Herhangi bir organik nedene bağlanamayan kendiliğinden düzelen bir sendromdur ve yemekten sonra 30 dakika içinde veya saatler sonra oluşabilen karın rahatsızlığı (distansiyon, dolgunluk, basınç, ağrı ve/veya kramplar) şeklindedir fakat ishal veya kabızlık görülmemektedir. İntestinal rahatsızlığın belirtilerinin hafifletilmesinde simetikonun etkisini kanıtlayan mevcut veriler de yetersizdir (167).

483 hasta ile yapılan çok merkezli, rastgele, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada loperamid ve simetikonun birlikte, ishal sonucu oluşan gaza bağlı karın ağrılarının tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği görülmüştür (173).

Antibiyotik olmayan ilaçlarla yapılan bir *in vitro* çalışmada simetikonun, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tüm formlarında kullanılmaya aday bir terapötik olabileceği bildirilmiştir (174).

2.6.5 Dozaj (167)

Erişkin ve 12 yaşın üzerindeki çocuk dozu; yemeklerden sonra ve yatarken günde 4 kez 40-125 mg alınmalıdır.

Bu dozların üzerine çıkılacaksa, ilaç gerekli ise veya doktora sorularak alınmalıdır. Reçetesiz kullanımda günlük 500 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır.

2 yaşından küçük çocuklarda günde 4 kez yemeklerden sonra ve yatarken 20 mg verilmelidir. Reçetesiz kullanımda günlük maksimum doz 120 mg'ı geçmemelidir.

2-12 yaş arasında aynı şekilde günde 4 kez 40 mg verilmelidir. Reçetesiz kullanımda ise günlük 240 mg'ı aşmamalıdır.

Gastroskopi veya intestinal radyografi öncesinde erişkinlere 2.5 ml su içinde 67 mg simetikon oral suspansiyon tek doz olarak verilebilir.

Stabilite:

Simetikon tabletleri ve çiğneme tabletleri 40°C'den daha düşük sıcaklıkta iyi kapatılmış kaplarda, tercihen 15-30°C'de saklanmalıdır. Simetikon oral suspansiyon 40°C'den daha düşük sıcaklıkta, su geçirmez, ışığa dirençli konteynırlarda, tercihen 15-30°C'da saklanmalı; dondurma işleminden kaçınmalıdır (167).

2.6.6 Piyasa preparatları (178)

Avrupa’da satılan preparatları:

Lefax pump-liquid (Bayer) 41.2 mg simethicon içerir

Alka-Seltzer Gas Relief Maximum Strength Softgels (Bayer) 125 mg kapsül

Gas-X Extra Strength Softgels (Novartis) 125 mg kapsül

Gas-X Extra Strength Liquid (Novartis) 50 mg/5 ml

Gas-X (Novartis) 80 mg çiğneme tableti

Maalox Anti-Gas Regular Strength (Novartis) 80 mg çiğneme tableti

Gas-X Extra Strength (Novartis) 125 mg çiğneme tableti

Maalox Anti-Gas Extra Strength (Novartis) 150 mg çiğneme tableti

Phazyme-166 Maximum Strength (Glaxo Smith Kline) 166 mg

Türkiye’de satılan preparatlar:

Metsil damla (Abbott) 66.6 mg 30 ml damla

Metsil suspansiyon (Abbott) 40 mg 150 ml

Meteospasmyl (Ali Raif) Alverin sitrat 60 mg simetikon 300 mg) 40 caps

2.6.7. Yan etki ve toksik etki

Sitikon’a ait belirgin toksisite ve yan etki bildirilmemiştir (167).
Bebek ve çocuklarda güvenilirliği ile ilgili bilgiler sınırlı olduğu için kullanımında dikkatli olmak gerekir.

Diğer ilaçlarla etkileşim: Antikonvülsan olarak karbamazepin almakta olan bir hastada bu ilaçla birlikte simetikon aldıktan sonra karbamazepin doz aşımı saptanmıştır (175). Başka ilaçlarla etkileşimi bildirilmemiştir.

2.7 Çocukluk Çağı Hastalıklarında Bitkisel İlaçlarla Yapılan Diğer Çalışmalar

Almanya'da 2001 yılında yapılan bir çalışmada hafif ve orta dereceli depresif semptomları olan çocuklara sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) verilmiş ve 2 hafta sonunda % 72.4, 4 hafta sonunda % 97 düzelme saptanmıştır. Yan etki görülmemiştir. Alınan sonuçlar sarı kantaronun çocuklarda görülen depresif semptomların tedavisinde güvenilir ve etkili olduğunu göstermiştir (176).

İsrail'de 2003 yılında yapılan çift körlü kontrollü bir çalışmada akut otitis media tedavisi ile ilgili bir çalışma yapılmıştır. Kulak ağrısı olan 5-18 yaş arası 171 çocuğa bilgisayardan rastgele 4 tedavi seçilmiş; birinci gruba *Allium sativum*, *Verbascum thapsus*, *Chamomillea recutita*, *Hypericum perforatum*, *Lavandula officinalis* ve vitamin E içeren bir naturopatik bitki ekstresi Naturopathic Extract Ear Drops (NHED) kulak damlası, ikinci gruba NHED ve anesteziik kulak damlası, üçüncü gruba NHED ve amoksisilin ve dördüncü gruba sadece topikal anesteziik madde verilerek kulak ağrısı 3 gün sonra değerlendirilmiş, sadece NHED verilmiş hastalarda daha iyi cevap alınmıştır (177).

Almanya'da yapılan bir çalışmada ise akut otitis media tanısı konmuş hastaların bir grubuna içinde papatya da bulunan bir homeopatik ilaç, diğer gruba ise burun damlası, antibiyotik, sekretolitik ve/veya antipiretik verilerek karşılaştırma yapıldığında homeopatik ilaç kullanan grupta bir yıl içinde hastalığın tekrarlama oranı diğer gruba göre daha az bulunmuştur (178).

1992 ile 2000 yılları arasında AIDS'li çocuk hastalara 8 ay - 8 yıl gibi uzun süreli yerel bitkisel tedaviler uygulanarak HIV-RNA düzeyleri

ölçülebilir düzeylerin altına indirilmiştir. Bunun da ötesinde yaşam kalitesinin sürekliliği yanı sıra mortalite oranında belirgin bir düşüş görülmüştür (179).

İtalya'da 2000 yılında yapılan bir çalışmada aftöz stomatit tanısı konulmuş 6-14 yaş arası 31 hastaya ağız ülserleri üzerine 4 gün süreyle bioadhesive patch (deri ya da mukoza üzerine topikal olarak uygulama) şeklinde *Aloe vera* hidrogel uygulanmış olup tedavinin 2. gününde % 74 oranında semptomatik iyileşme, tedavi sonunda % 80'den fazla oranda terapötik anlamda kesin iyileşme sağlanmıştır. Patch uygulaması tedavide daha kolay ve yararlı bulunmuştur (180).

Sarımsak ekstresinin familyal hiperkolesterolemisi olan çocuklarda etkisini saptamak üzere yapılan rastgele, çift körlü kontrollü bir çalışmada 8-18 yaşlarında 30 çocuğa 8 hafta süreyle günde 3 kez 300mg verilen ekstrenin familyal hiperkolesterolemili çocuklardaki kardiyovasküler risk faktörleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (181).

Zeytin polenlerine bağlı alerjik rinokonjunktiviti ve hafif astım bulguları olan 66 hastada rastgele çift körlü bir çalışma yapılarak 32'sine plasebo, 34'üne olive-allergen ekstresi verilerek 2 yıl süreyle tedavi edildiğinde semptomlarda belirgin azalma görülmüştür (182).

1980 ve 2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda astım, alerji ve immunolojik hastalıklarla ilgili olarak kullanılan bitkisel tedaviler gözden geçirilmiştir. *Echinacea* soğuk algınlığı ve üst solunum yolu allerjilerine bağlı semptomlarda en sık kullanılan bitki olmuştur. Sık ilaç etkileşimi bildirilmemesine rağmen hepatotoksisite, alerji ve astımda şiddetlenme ve anaflaktik reaksiyon riski vardır. Sarımsak başlıca kardiyovasküler sağlığın korunmasında, öksürük, soğuk algınlığı ve rinitin hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Yan etkiler genellikle gastrointestinal

rahatsızlıklar şeklindedir. Vücut kokusunda değişiklik, nadiren allerjik reaksiyon veya hipoglisemiye yol açabilmektedir. Melek otu, Alman papatyası, efedra, ginkgo, üzüm çekirdeği ekstresi, meyan kökü, sarı kantaron, kava kava kökü, nane, ısırgan otu ve ginseng de önemli yan etkilere neden olabilmektedir (183).

Macaristan'da yapılmış bir çalışmada solid kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı oluşan febril nötropeni sıklığını azaltmada yardımcı tedavi olarak kullanılan, sitotoksik ilaçlarla kombine edilen fermente buğday tohumu ekstresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında episodların sayısında anlamlı şekilde azalma sağlamıştır (184).

Mısır'da yapılan bir çalışmada ise çocuklarda görülen fasioliasis ve şistozomiazis tedavisinde Myrrh (Mirazid) kullanılmasından 4 hafta sonra yapılan parazitolojik incelemede fasioliasiste % 90.9, şistozomiaziste % 100 başarı sağlanmıştır. 12 hafta sonra ise immunolojik incelemenin sonucunda IgE, IL-5, IL-1beta düzeylerinde düşüş görülmüştür (185).

Brezilya'da yapılan bir araştırmada, 5 yaşın altındaki çocuklarda fitoterapinin kullanımı ile ilgili olarak 120 anneye sorular sorulmuştur.% 66'sı intestinal kramplar, soğuk algınlığı semptomları ve sakinleştirici olarak papatya, rezene ve naneyi sıklıkla kullandıklarını söylemişlerdir. Yönlendirmeler % 57 oranında büyükanne ve büyükbabalar tarafından yapılmıştır (186).

Çocuklarda rotavirusa bağlı ishalde ağız yoluyla 4 gün süre ile tormentil kökü ekstresi (*Potentilla tormentilla*) verildiğinde 48 saat sonunda düzelme tedavi grubunda % 40 iken kontrol grubunda % 5 olarak bulunmuştur. İshalin süresinde kısalma ve rehidrasyon sıvısı gereksiniminde azalma saptanmıştır (187).

A.B.D.'de tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu görülen çocuklarda yaban mersini (*Vaccinium myrtillus*) kullanımı sıklıktır. Fakat etkinliği ile ilgili olarak çalışmalara gereksinim vardır (188).

Yaşları 6 ve 10 arasında 143 hasta ile yapılan çok merkezli randomize çift körlü kontrollü bir çalışmada akut non-grup A beta hemolitik streptokok tonsillofarenjiti olan hastalara *Pelargonium sidoides* verildiğinde semptomların şiddetinde azalma ve hastalığın süresinde en az 2 gün kısalma görülmüştür (189).

İtalya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada yaşları 3-14 arasında değişen tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan kız çocuklarından yaban mersini suyu verilen grupta 6 ay sonunda rekürens (nüksetme) oranı % 18.5, diğer gruplarda % 42.3 ve % 48.1 bulunmuştur. Günlük konsantre yaban mersini suyu tüketimi çocuklardaki semptomatik idrar yolu enfeksiyonu rekrensinin önlenmesinde yararlı bulunmuştur (190).

A.B.D.'de dikkat eksikliği-hiperaktivite sendromu veya depresyonlu çocuklarda bitkisel ilaç kullanımı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada en sık verilen ilaçların *Ginkgo biloba*, *Echinacea*, sarı kantaron olduğu görülmüştür. % 83' bu ilaçları tek olarak, % 13' tedavi için verilmiş diğer ilaçlarla birlikte kullanmıştır. Anne ve babaların % 78'i bitkisel tedaviyi kontrollü vermiştir. Ancak ocukların başvurmuş olduğu psikiyatristlerin % 70'i, pediatristlerin % 56'sı ve eczacıların % 74' bu kullanımın farkına varmamışlardır (191).

A.B.D.'de kanserli çocukların % 31-84' C.A.M. (Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp) tedavisi almaktadır. Bu tedaviler sıklıkla kanser ve kanser tedavisinin yan etkilerinin tedavisi için kullanılmaktadır.

Kanserli çocuklarda pek çok C.A.M. çalışması devam etmektedir. Vücutla ilgili manupilatif veya enerji tedavileri destek tedavi olarak kullanılabilir (192). Doktorların bu konuda dikkatli olması ve C.A.M. tedavilerini ebeveyn ile tartışması gerektiği belirtilmiştir. C.A.M.'in olası yarar ve tehlikeleri arasındaki ayrımın yapılması C.A.M. kullanıcıları için mevcut riskleri azaltmada önemli bir noktadır (193).

Çocuklarda preoperatif dönemde bitkisel ilaç veya C.A.M. kullanımını araştırmak üzere bir çalışma yapılmıştır. 1021 çocuğun %29.5'inde operasyondan önceki son 1 yıl içinde bir ya da daha fazla C.A.M. girişimi olduğu, % 12.8'inde ise cerrahi girişim öncesinde çocuklara bitkisel tedaviler verildiği görülmüştür. Cerrahi ve anestezi uzmanları preoperatif dönemde çocuk hastaların değişik bitkisel tedaviler kullanıp kullanmadığını bilmek zorundadır. Bitkisel ilaçlar ile anestezi maddeleri arasında etkileşim söz konusu olabilir (194).

1100 pediatrik cerrahi hastasına cerrahi girişim öncesi aldıkları ilaçlar sorulmuş ve bu soruyu ailelerin % 83'ü cevaplamıştır. Hastaların % 4'ünün ekinaseya, papatya, *Aloe* gibi bitkisel ilaçlar aldığı saptanmıştır. Bitkisel ilaç alanların % 42'si bu ilaçları reçete ile aldıklarını ifade etmişlerdir. Ebeveynlerin sadece % 10'u, cerrahın bitkisel ilaç kullanıp kullanmadıklarını sorduğunu belirtmiştir (195).

Hindistan'da yapılmış bir çalışmada Beta-talasemi major tanısı almış hastalara 1 yıl boyunca buğday özü ekstre suyundan günlük 100 ml verildiğinde kan transfüzyonu gereksinimi % 25'in üzerinde bir oranda azalmıştır (196).

Türkiye'de Öztürk ve Karayağız tarafından Batı Anadolu'daki üç hastanenin pediatri kliniklerine başvuran 600 çocuğun aileleri ile yapılan bir çalışmada ailelerin % 57'sinin çocuğunda C.A.M.

(Complementary And Alternative Medicine, Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıp) tedavisi kullandığı, sıklıkla (%77) bitkisel tedavi uyguladığı görülmüştür. Bu uygulamaların % 49'u solunum yolu problemleri için, % 25'i ise sindirim sistem problemleri için kullanılmıştır. Ailelerin % 59'u C.A.M. tedavilerini çocuğunun rahatlama için, % 25'i ise reçete edilmiş tıbbi tedavi şeklinde destek tedavi olarak kullanmıştır. C.A.M. ile ilgili öneriler en fazla bir veya daha fazla aile üyesinden gelmiştir. Daha çok üniversite mezunu, şehirde yaşayan, tek çocuğu olan ve bu tip tedavileri kendileri de kullanan ailelerin C.A.M. tedavisini çocuklarında da kullanma eğilimi daha fazla bulunmuştur (197).

3. MATERYAL

Çalışma prospektif olarak Ağustos 2004 ile Mart 2005 tarihleri arasında Özel Ankara Gölbaşı Polikliniği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne başvuran, yaşları 2 hafta ile 4 ay arasında değişen, zamanında doğmuş, sadece anne sütü ile beslenen ve infantil kolik tanısı konmuş bebeklerle yapılmıştır. Toplam 108 bebek 3 ayrı gruba ayrılarak rezene çayı, papatya çayı ve A kodlu preparat verilmiştir.

Bitkisel çay preparatları Milupa® firmasına ait yalnız rezene veya papatya içeren granül formunda çaylardır. Rezene çayı, 100 ml suya 5 g rezene çayı ilave edildiğinde 18 kcal enerji, 0.04 g rezene ekstresi, 4.6 g karbonhidrat (3 g glukoz, 1.6 g sakaroz, 0.1 g maltodekstrin), papatya çayı ise 100 ml suya 5 g papatya eklendiğinde 15 kcal enerji, 0.1 g papatya ekstresi, 3.6 g karbonhidrat (2.3 g dekstrozu, 1.2 g sakaroz) içermektedir. Simetikon aktif maddesi içeren A kodlu preparat ise 5 ml'de 66.6 mg simethicone içermektedir.

4. YÖNTEM

Bitkisel çaylar her verilişte kaynatılıp soğutulmuş 150 ml suyun içine tepeleme bir çay kaşığı konularak bebeklere emzirme aralarında verilmiştir. Simetikon içeren A kodlu preparatın damla şekli ise her verilişte kilogram başına ortalama 2-3 damla günde 4 kez ve aç karnına uygulanmıştır. Tüm bebeklerin fizik muayeneleri yapılarak ileri derecede fimozisi (sünnet derisinde darlık) olan ve idrar yolu enfeksiyonu tanısı konmuş bebekler çalışmaya alınmamıştır. Kolik tanısı ailelerin ifadelerine başvurularak konulmuştur. Aileler ağrıyı daha çok akşam başlayıp gece yarısına doğru azalan ve sabaha karşı tekrarlayabilen ağlama nöbetleri, bacaklarını karnına doğru çekme, karında şişlik, gaz çıkarmama şeklinde tarif etmişlerdir. Kolik tanımlaması Wessel kriterlerine uymaktadır (75). Wessel kriterleri ağlama nöbetlerinin günde 3 saatten fazla, haftada en az 3 gün ve en az 3 hafta devam etmesi şeklinde ifade edilmektedir.

İnfantil kolik tanısı konulan bebeklerin annelerine bu tedavilerin öncesinde, emzirme işini oturarak yapmaları ve bebeği 45 derecelik açıyla tutarak emzirmeleri, emzirme bittikten sonra bebeği dik olarak kucağa alıp sırtını sıvazlayarak emzirme sırasında yuttuğu havayı çıkarmaya çalışmaları ve karın bölgesine sıcak uygulama yapmaları söylenmiştir. Bu uygulamalardan sonuç alınamadığı takdirde çay veya damla ile tedavi önerilmiştir.

Tedavi süresi 10 gün olarak belirlenmiştir. Tedavi sonunda bebekler kontrole çağrılıp tekrar değerlendirilmiştir. Kontrolde ağlama nöbetlerinde tedavi ile azalma olan bebeklerin verilen tedaviler sonucu düzeldiği kabul edilmiştir. Bebekler 1 yaşına kadar aylık rutin kontrollere

çağrılmıştır. Tedaviden yarar gören hastalar, 4 aylık olana kadar, ilacı düzenli ya da aralıklı olarak kullanmaya devam etmiştir.

Gruplar arası düzelme oranları khi-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çocukların gruplar arası yaş ortalamaları arasında farklılık olup olmadığına bakmak için ANOVA Testi (Bağımsız k grupta ortalamaların testi) uygulanmıştır.

Çalışmada kullanılan takip formu aşağıda gösterilmiştir.

Özel Gölbaşı Polikliniği Hasta Takip Kartı

Hastanın adı soyadı:

Doğum tarihi:

Anne adı:

Baba adı:

Adresi:

Özgeçmişi:

Soygeçmişi:

Aşılar:

Fizik Muayene:

Ağırlık:

Boy:

Baş çevresi:

Deri:

Göz.

K.B.B:

Solunum Sistemi:

Dolaşım Sistemi:

Batın:

Ürogenital Sistem:

Sinir Sistemi:

Ön Tanı:

Tedavi:

Laboratuvar:

5. BULGULAR

Bebeklere üç ayrı tedavi uygulanmıştır. Bu tedavilerden papatya çayı tedavisi uygulanan grupta düzelme oranı % 61.1, rezene çayı uygulanan grupta düzelme oranı % 66.7 ve A kodlu preparat uygulanan grupta düzelme oranı % 66.7'dir.

Üç tedavi grubundaki düzelme oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo1: Tedavi gruplarına göre düzelme oranları (ağlama nöbetlerinde azalma)

Tedavi seçimi	Hasta sayısı	Düzelen olgu sayısı	Düzelme yüzdesi
Papatya çayı	36	22	%61.10
Rezene çayı	36	24	%66.70
A kodlu preparat	36	24	%66.70
Toplam	108	70	%64.80

Uygulanan tedavi şekillerinde erkek ve kız bebek sayıları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo2: Tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Tedavi seçimi	Erkek hasta sayısı	Kız hasta sayısı
Papatya çayı	21	15
Rezene çayı	20	16
A kodlu preparat	22	14
Toplam	63	45

Papatya çayı verilen bebeklerin yaş ortalaması 45.9 ± 29 gün, rezene çayı verilen bebeklerin yaş ortalaması 45.6 ± 21.7 gün, A kodlu preparat verilen bebeklerin yaş ortalaması 40.1 ± 17.8 gündür. Tedavi

şekline göre bebeklerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo3:Tedavi gruplarına göre bebeklerin yaş ortalamaları (gün)

Tedavi seçimi	Hastaların yaş ortalaması (gün)
Papatya çayı	45.9 ± 29
Rezene çayı	45.6 ± 21.7
A kodlu preparat	40.1 ± 17.8

PAPATYA ÇAYI VERİLEN BEBEKLERDE TEDAVİ SONUÇLARI			
Hasta No.	Hasta Yaşı (gün)	Cinsiyeti	Düzelme Durumu
1	90	E	+
2	30	E	+
3	11	E	-
4	30	K	-
5	75	E	+
6	30	K	+
7	120	K	+
8	53	E	-
9	42	K	+
10	29	K	-
11	34	K	+
12	30	K	+
13	35	K	-
14	90	K	-
15	60	K	-
16	30	E	-
17	11	K	-
18	22	K	+
19	54	E	+
20	90	E	-
21	120	E	+
22	54	E	+
23	26	E	+
24	24	E	+
25	58	E	+
26	39	E	-
27	22	E	-
28	90	E	+
29	30	E	-
30	21	K	+
31	35	E	+
32	17	E	-
33	20	K	+
34	32	E	+
35	38	E	+
36	60	K	+

K:Kız E:Erkek

Tablo 4: Papatya çayı verilen bebeklerde tedavi sonuçları

REZENE ÇAYI VERİLEN BEBEKLERDE TEDAVİ SONUÇLARI			
Hasta No.	Hasta yaşı (gün)	Cinsiyeti	Düzelme durumu
1	60	E	+
2	44	K	-
3	60	K	+
4	30	E	+
5	30	E	+
6	24	E	-
7	90	E	+
8	43	K	-
9	37	E	-
10	45	E	+
11	40	E	+
12	60	E	+
13	42	K	+
14	21	K	+
15	25	E	-
16	90	E	+
17	60	K	+
18	38	E	-
19	30	K	-
20	24	E	+
21	60	K	+
22	60	K	+
23	45	E	+
24	26	E	-
25	24	K	+
26	45	K	-
27	105	E	-
28	25	E	+
29	60	K	+
30	48	K	+
31	31	E	+
32	41	K	+
33	16	E	-
34	90	E	+
35	45	K	+
36	28	K	-

K:Kız E:Erkek

Tablo 5: Rezene çayı verilen bebeklerde tedavi sonuçları

A KODLU PREPARAT VERİLEN BEBEKLERDE TEDAVİ SONUÇLARI			
Hasta No.	Hasta yaşı (gün)	Cinsiyeti	Düzelme durumu
1	45	E	+
2	25	K	-
3	60	K	+
4	14	K	+
5	49	E	+
6	42	E	+
7	41	K	-
8	17	K	-
9	29	E	+
10	75	K	-
11	34	E	-
12	33	K	+
13	34	E	+
14	22	E	+
15	34	E	+
16	45	E	+
17	45	K	+
18	42	K	+
19	31	E	+
20	30	E	-
21	25	K	-
22	60	E	-
23	28	K	-
24	60	E	-
25	27	E	-
26	39	E	+
27	42	K	+
28	20	E	+
29	51	K	+
30	22	E	+
31	60	E	+
32	105	K	+
33	40	E	+
34	42	E	+
35	27	E	-
36	32	E	+

K:Kız E:Erkek

Tablo 6: A kodlu preparat verilen bebeklerde tedavi sonuçları

6. TARTIŞMA

İnfanıl kolikte ilaç tedavisi verilmeden yalnızca bir takım önerilerle bebeğin ağrısı geçirilmeye çalışılabilir. Fakat ailelerin genellikle hekimden ilaç tedavisi uygulaması konusunda beklentileri vardır. Aileler böylece kendi gerginliklerini de azaltmış olmaktadır.

Bu çalışmada ailelere önerilen çaylar standart ekstre şeklinde hazırlanan preparatlardan seçilmiştir. Papatya, rezene, melisa gibi bitkilerden hazırlanan çayların bileşimindeki maddelerin antispazmodik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu bitkilerin ekstreleri asetilkoline bağlı kontraksiyonlarda belirgin bir azalma sağlamaktadır. Aynı zamanda değişik bitki ekstreleri histamine bağlı kontraksiyon üzerinde etkili olabilmektedir (30).

Weizman ve arkadaşları, 1993'te infanıl kolikte bitkisel çay preparatlarının etkinliği konusunda yaptıkları, prospektif randomize, çift körlü, kontrollü çalışmalarında yaşları 2 ile 8 hafta arasında değişen, sağlıklı, zamanında doğmuş ve sadece anne sütü ile beslenen 68 bebekte günde 3 defa 150 ml, *Matricaria chamomilla*, *Verbena officinalis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Foeniculum vulgare*, *Melissa officinalis*, içeren bir çay preparatı kullanmışlar ve düzelme oranını % 57 olarak bulmuşlardır (30). Plasebo verdikleri bebeklerde düzelme oranı % 26 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda karışık bitki çayı kullanılmamıştır. Fakat düzelme oranları her iki çay için yukarıdaki çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Garrison ve Christakis, infanıl kolik tedavilerini sistematik olarak gözden geçirdikleri bir çalışmada, bu konuda yapılmış 57 çalışmanın özeti veya makalelerin tam metnini inceleyerek 22 tanesini ayırmışlar ve karşılaştırma yapmışlardır. Bu çalışmaların 12'si çift körlü çalışma olarak tanımlanmıştır. 9 çalışmada kolik tanısı Wessel kriterleri kullanılarak

konulmuştur. Çalışmaların 7'si farmasötik, 8'i diyet, 4'ü davranışsal (bebeğin kucağa alınması, otomobil sürüş simülatörü ile çocuğu sallamak, anne ve babanın eğitimi gibi) ve 3'ü naturopatik tedaviyi içermektedir. Çalışmalar küçüktür. 3 karşılaştırmada 25'ten az, 12'sinde 25 ile 50, 5'inde 51 ile 100, 3'ünde 101 ile 166 bebek yer almıştır (25).

Bizim çalışmamızda ise 108 hasta yer almıştır. Çalışma karşılaştırmalı bir çalışmadır. Yukarıdaki çalışmalar içinde simetikon ile yapılan üç çalışma yer almıştır. Bu üç çalışmada toplam hasta sayısı 136'dır. Çift körlü çalışma şeklinde yapılan çalışmalarda ilacın yeterli etkinlik göstermediği saptanmıştır. Metcalf ve arkadaşlarının, 83 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalar rastgele iki gruba ayrılarak 3-10 gün süreyle simetikon ya da plasebo ile tedavi edilmiş, ardından ilaçlar yer değiştirilerek hastalar 3-10 gün daha tedavi edilmişlerdir. Simetikon ile düzelme oranı % 25, plasebo ile düzelme oranı % 29 olarak bulunmuştur (27). Danielsson ve Hwang tarafından 27 hasta ile yapılan çift körlü çapraz çalışmada simetikonun kolik semptomları üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte tedavi süresince % 67 oranında düzelme görülmüştür, bu yüksek oranda plasebo etkisine bağlanabilir (198).

İnfanıl kolik tedavisinin etkinliği ile ilgili sistematik taramalarda ise simetikonun yararlı olmadığı belirtilmiştir (26, 199). Sethi'nin çalışmasında, simetikon alan 26 bebekte tedavinin 4-7. günlerinde plasebo alanlara oranla daha az ağlama nöbetleri görülmüştür. Bununla birlikte çalışmada kolik tanısının nasıl konduğu ve nasıl belirlendiği konusunda bilgi verilmemiştir (25).

Çalışmamızda simetikon içeriğine sahip A kodlu preparat ve bitkisel çay verilen tedavi grupları arasında düzelme bakımından bir farklılık bulunamamıştır. Fakat aileler pediatrist tarafından reçeteye yazılan ve kullanım şekli tarif edilen standard bitki çayı preparatlarını kullanmaya

daha çok eğilim göstermişlerdir. Çünkü bu tedavinin doğal olduğunu düşünmektedirler, ayrıca uzman önerisi ile kullanım şeklini güvenilir bulmuşlardır.

İtalya'da Savino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, infantil kolik tedavisinde papatya, rezene ve melisanın standard ekstresini içeren bir fitoterapötik (ColiMil) kullanılmış olup 41 bebeğe bu bitkisel preparat, 47'sine plasebo verilmiştir. Bebeklerin hepsi anne sütü ile beslenmektedir. Bir hafta süreyle bitkisel preparat verilmiş bebeklerde düzelme oranı % 85.4 olarak bulunmuştur (200).

Savino ve arkadaşlarının yaptığı başka bir ileriye dönük randomize çalışmada ise, bir probiotik olan *Lactobacillus reuteri* ile simetikonun infantil kolikteki etkileri karşılaştırılmıştır. Anne sütü ile beslenen 90 çocuğa 28 gün süreyle ilaçlar rastgele verilmiştir. Probiotik grupta düzelme % 95 , simetikon alan grupta ise % 3 olarak bulunmuştur. Yan etki saptanmamıştır (201).

Ülkemizde Berko ilaç firmasının üretmiş olduğu anason, rezene ve badem yağı içeren gaz giderici damla olarak satılan preparat da koliği olan bebeklerde yararlı olabilmektedir. Ancak yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Rusya'da Alexandrovich ve arkadaşları tarafından standart Wessel kriterleri kullanılarak kolik tanısı almış 125 bebekle iki büyük çok uzmanlı klinikte yapılan çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada bebekler rezene tohumunu en az 5 ml, en çok 20 ml miktarlarda günde en çok 4 doz ve plasebo alacak şekilde gruplara ayrılmışlardır. Tedavi grubunda iyileşme oranı % 65 iken plasebo grubunda % 23.7 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Grupların hiçbirinde yan etki görülmemiştir (202). İyileşme oranı bizim çalışmamızla uyumludur (%66.6).

Alkol içeren değişik ilaçlar "Gripe Water" adı altında satılmaktadır. Farklı özellikte formüller bulunmasına rağmen Gripe Water sıklıkla sodyum karbonat ve dereotu içermektedir. Orijinal ürün alkol içermektedir, fakat çoğu modern formüller içermemektedir. Bazı formüller sodyum bikarbonat içermemektedir fakat bazıları rezene, zencefil veya her ikisini içermektedir. İngiltere'de Sheffield'da 200 anne arasında yapılan bir araştırmada % 64'ünün yaşamın ilk ayında bebeklerine Gripe Water verdikleri saptanmıştır (35). A.B.D.'de F.D.A. tarafından gıda desteği olarak düzenlenmiş ve reçetesiz satılan formları vardır (13,203).

İnternet kullanabilen anna ve babalar kolik tedavisinde etkisi kanıtlanmamış ilaçları satın almada pek çok fırsatla karşılaşmaktadır. Bazı web siteleri kolik semptomlarını gidermede garantili ürün iddiası ile ürünler pazarlamaktadır. Bu ürünlerle ilgili olarak pediatristin aileyi bilgilendirmesi bu ilaçların kullanımı ile ilgili riskler olabileceğinden önem taşımaktadır (13).

Dünya literatürü araştırıldığında infantil kolik tedavisinde bitkisel çaylar veya bitki ekstresi içeren preparatlarla yapılan çalışmaların pek fazla olmadığı görülmüştür. Bu nedenle daha uzun süreleri kapsayan ve daha fazla sayıda çocuğu içine alan çalışmalara gereksinim vardır.

7. SONUÇ

İnfanıl kolik kolaylıkla tanı konulabilen fakat kesin belirlenmiş bir tedavi prensibi olmayan, tedavisi pediatristler arasında değişiklikler gösteren ve ailelerin, tıbbi yardımların yetersizliğı karşısında hayal kırıklığına uğradığı bir ağrı sendromudur.

Tedavide ilaç, diyet ve davranışsal tedaviler önerilmektedir. İnfanıl kolik tedavisinde bitkisel çaylar ile simetikonun karşılaştırılması amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada papatya ve rezene çayları ile simetikon içeren A kodlu preparatın damla şekli, 10 gün süre ile uygulanmıştır. Papatya ve rezene çaylarının kimyasal bir kemoterapötik olan simetikon kadar etkili olduğu, bebeklerin üçte ikisinde ağrılarının giderilmesinde yardımcı olduğu saptanmıştır.

Foeniculum vulgare Miller'in (rezene) antimikrobiyal, antioksidan, sekretolitik, ekspektoran, antispazmodik, lokal anestezik, tümör inhibe edici, karminatif, antienflamatuar, hipotansif, etkileri *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir.

Matricaria recutita L. Rauschert (mayıs papatyası) antienflamatuar, antispazmodik, antiülserojenik, yara iyileştirici, sedatif ve antimikrobiyal etkileri *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalarla gösterilmiş bir bitkidir.

Echinacea purpurea (L.) Moench. preparatları ise üst solunum yolu enfeksiyonlarının başlangıç semptomlarını hafifletmede ve tekrarını önlemede, ayrıca tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının profilaksi ve tedavisinde destek tedavi olarak önerilmektedir. Ancak 2 yaşından küçük çocuklarda yan etki görülme olasılığı fazla olduğu için

kullanılmamalı, 6-12 yaş arası çocuklarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Ekmek mayası hücre duvarından elde edilen beta glukanlar ise immün sistem modulatörü özellikleri nedeniyle çeşitli enfeksiyon hastalıkları, hiperkolesterolemi, diyabet, kanser, AIDS, kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar, deri hastalıkları ve yaraların tedavisinde destek tedavi şeklinde ve ayrıca gıda üretimi alanında değişik gıdaların hazırlanmasında katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.

Bitkisel ilaçlarla tedavi yaygın biçimde uygulanmasına karşın çocukluk çağı hastalıklarının tedavisi ya da destek tedavisinde kullanımları ile ilgili olarak ülkemizde yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. İnfantil kolik tedavisinde bitkisel ilaçların kullanımı aileler tarafından daha kolay kabul görmektedir. Çünkü bebekler ve çocuklarda sentetik ilaç kullanımından kaçınma eğilimi vardır. Ancak bitkisel ilaçların doktor önerisi ile kullanılması uygundur. Ayrıca ailenin ilk başvuruda bulunduğu birinci basamak hekimlerinin bitki ve gıda destekleri ile ilgili olarak yeterli bilgiye sahip olması önem taşımaktadır.

8. ÖZET

Organizmaya yan etkilerinin olmaması ya da sentetik ilaçlara göre çok az oluşları nedeniyle bitkisel ilaçlar ve bitkisel çaylar uzun yıllardır hastalıkların tedavisinde veya destek tedavi şeklinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada infantil kolik tanısı konmuş bebeklere üç ayrı grup halinde rezene çayı, papatya çayı ve simetikon içeren A kodlu preparat verilerek iyileşme oranları karşılaştırılmıştır.

Çalışma Ağustos 2005 ile Mart 2006 tarihleri arasında Özel Ankara Gölbaşı Polikliniği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne başvuran yaşları 2 hafta ile 4 ay arasında değişen, sağlıklı, zamanında doğmuş, anne sütü ile beslenen ve infantil kolik tanısı konmuş 108 bebekle yapılmıştır. İçeriğinde sadece rezene veya papatya bulunan Milupa® firmasına ait granüle bitkisel çay preparatlarından, beslenme aralarında 150 ml kaynamış suya bir çay kaşığı eklenerek verilmiştir. A kodlu preparat her verilişte kilogram başına 2-3 damla, günde 4 defa aç karnına uygulanmıştır. Tedavi sonucunda düzelme oranları papatya çayı alan grupta % 66.1, rezene çayı alan grupta % 66.7 ve A kodlu preparatı alan grupta % 66.7 bulunmuştur. Bebeklerde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Üç tedavi grubundaki düzelme oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Yaşamın ilk 3 ayında bebeklerin üçte birini etkileyen infantil kolik, sağlıklı ve iyi beslenen bebeklerde nöbetler tarzında gelen huzursuzluk ve günde 3 saatten fazla süren ağlamalar ve bu nöbetlerin haftada 3 günden fazla ve 3 hafta sürmesi şeklinde üçlü kuralı kullanılarak tanımlanmıştır (Wessel kriterleri, 1954).

İnfantil kolik tedavisinde alışlagelmiş tedaviler yetersiz kaldığında anne ve babalar doğal yollara örneğin bitkilerle tedavilere

başvurabilmektedirler. Bitkisel tedavilerin de hekime danışılarak verilmesi uygundur.

Anahtar kelimeler: İnfantil kolik, bitkisel çaylar, simetikon içeren A kodlu preparat

8. SUMMARY

Herbal drugs and herbal teas are widely used for treatment purposes and supportive therapies for many years thanks to their minimal or no side effects as opposed to synthetic drugs. In this study, infants with colic separated into three groups; one group received fennel tea, the other to chamomile tea and the last group was given preparation A including simethicone to be able to observe the improvements in their conditions.

This study was conducted between August 2005 and March 2006 in the Gölbaşı Polyclinic Pediatri Section with aged 2 weeks to 4 months, healthy, term, only breast feeding 108 infants with colic.

Granulated herbal tea preparations of Milupa® firm contains only fennel or chamomile were given between breast feedings, in 150 ml boiled water that contained one tea-spoon full of these. Preparation A including simethicone was given 2-3 drops per kilogram / weight, 4 times in a day before breast feedings. After the treatments the colic improvement rates that were found are: 66.1% in chamomile tea group, 66.7% in fennel tea group and 66.7% in metsil group. No adverse effect were detected in all three groups. When improvement rates evaluated statistically there is no significant difference were noted among the groups ($p>0.05$). Affecting one third of newborn babies in the first 3 months of life, infantile colic is described using the “rule of three”: episodic fussiness and crying of well-fed and otherwise healthy infants for more than three hours per day, for more than three days per week and for more than three weeks (Wessel’s criteria, 1954).

Parents may prefer natural treatments such as herbal treatments when conventional therapies are proved to be inadequate.

However, they need to council their physicians before using herbal treatments, just like they do with any other treatment method.

Key words: Infantile colic, herbal teas, preparation A including simethicone

10. KAYNAKLAR

1. Gardiner P, Kemper K.J. Herbs in Pediatric and Adolescent Medicine. Pediatrics in Review 2000; 21(2): 44-57.
2. Eisenberg D, Davis R.B, Ettner S.L, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kesler R. Trends in Alternative Medicine Use in the United States. JAMA 1998; 280(18): 1569-1575.
3. The Use of Complementary and Alternative Medicine in the United States [internet] 2009 [1.11.2009 okundu].
http://nccam.nih.gov/news/camstats/2007/camsurvey_fs1.htm
4. Stange R, Amhof R, Moebius S. Complementary and Alternative Medicine: Attitudes and Patterns of Use by German Physicians in a National Survey. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2008; 14(10): 1255-1261.
5. Lanski S.L, Greenwald M, Perkins A, Simon H.K. Herbal Use in a Pediatric Emergency Department Population: Expect the Unexpected. Pediatrics 2003; 111(5): 981-985.
6. Woolf A. Herbal Remedies and children: Do They Work? Are They Harmful? Pediatrics 2003; 112(1): 240-246.
7. Woolf AD, Gardiner P, Whelan J, Alpert Hr, Dvorkin L. Views Of pediatric health care providers on the use of herbs and dietary supplements in children. Clin Pediatr (Phila) 2005 Sep; 44(7): 579-87.
8. Parker S. Pediatric Herb Compendium [internet]. 2002 [9.11.2005 okundu].
www.naturallyhealthy.org/pedherbs.php
9. Lucassen PL, Assedelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic Review of the occurrence of infantile colic in the community. Arch Dis Child. 2001 May; 84(5): 398-403.
10. Clifford TJ, Campell MK, Speechly KN, Gorozinsky F. Evidence of Transient Infant Distress And Absence of Lasting Effects on Maternal Mental Health. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002; 156: 1183-1188.

11. Brazelton T.B. Crying in infancy. *Pediatrics*. 1962 April; 29(4): 579-588.
12. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris Jr. GH, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". *Pediatrics*. 1954 November; 14(5): 421-435
13. Roberts DM, Ostapchuk M, O' brien JG. Infantile Colic. [internet] 2004 August;70(4) [27.05.2006 okundu]. <http://www.aafp.org/afp/20040815/735.html>
14. Barr RG. Management of clinical problems and emotional care: Colic and Crying Syndromes in infants. *Pediatrics*. Supplement 1998 Supplement November; 102(5): 1282-1286.
15. Geertsma MA, Jeffrey SH. Colic-A Pain Syndrome of Infancy? *Pediatric Clinics of North America*. 1989 November; 36(4): 905-919.
16. Poole SR. The Infant with acute, unexplained, excessive crying. *Pediatrics*. 1991 Sep; 88(3): 450-455.
17. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr*. 2002 Oct; 14(5): 588-592.
18. White BP, Gunnar MR, Larson MC, Donzella B, Barr RG. Behavioral and physiological responsivity, sleep, and patterns of daily cortisol production in infants with and without colic. *Child Dev* 2007; 71(4): 862-877.
19. Räihä H, Lehtonen L, Korhonen T, Korvenranta H. Family Life 1 Year After Infantile Colic. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150(10): 1032-1036.
20. Chambliss ML. Diagnostic Workup Before Diagnosing Colic. [online]. *Arch. Fam. Med*. 2000 March; 9: 282-283. [02.06.2009 okundu]. <http://archfami.ama-assn.org/>
21. Weissbluth L. Weissbluth M. Infant colic: the effect of serotonin and melatonin circadian rhythms on the intestinal smooth muscle. *Med Hypotheses*. 1992 Oct; 39(2): 164-167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
22. Levitzky S, Cooper R. Infant Colic Syndrome-Maternal Fantasies of Aggression and Infanticide. *Clinical Pediatrics*. 2000; 39(7):395-400

23. Clifford TJ, Campbell MK, Speechly KN, Gorodzinsky F. Infant colic. Empirical evidence of the absence of an association with source of early infant nutrition. Arch. Pediatr Adolesc. Med. 2002 Nov; 156(11): 1123-1128.
24. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition, Soy protein- based formulas: recommendations for use in infant feeding. Pediatrics. 1998 Jan; 101(1 Pt 1):148-153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
25. Garrison MM, Christakis DA. A Systematic Review of Treatments for Infant Colic. Pediatrics. Supplement 2000 July; 106(1): 184-190.
26. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. BMJ. 1998 May; 23;316(7144): 1563-1569.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
27. Simethicone Is No More Efficacious Than Placebo for Infant Colic [online]. 2003 [15.06.2006 okundu].
<http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm/cats/colic.htm>
28. Savino F, Brondello C, Cresi F, Oggero R, Silvestro L. Cimetropium Bromide in the Treatment of Crisis in Infantile Colic. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2002 April; 34(4): 417-419.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
29. Gomirato G, Bonomi A, Bensş G, Crosato M. Effect of cimetropium bromide in the treatment of colic in the first 3 months of life . Randomized study. Minerva Pediatr. 1989 May; 47(5): 259-262.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
30. Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. J Pediatr. 1993; 122(4): 650-652.
31. Parkin PC, Schwartz CJ, Manuel BA. Randomized controlled trial of three interventions in the management of persistent crying of infancy. Pediatrics. 1993 August; 92(2): 197-201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
32. Huhtala V, Lehtonen I, Heinonen R, Korvenranta H, Infant massage compared with crib vibrator in the treatment of colicky infants. Pediatrics. 2000 Jun; 105(6): E84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

33. Hughes S, Bolton J, Is chiropractic an effective treatment in infantile colic? Archives of Disease in Childhood. 2002; 86: 382-384.
<http://adc.bmj.com/cgi/content/extract/86/5/382>
34. Olafsdottir E, Forshei S, Fluge G, Markestad T, Randomised controlled trial on infantile colic treated with chiropractic spinal manipulation. Arch Dis Child 2001 Feb; 84: 138-141.
35. Illingworth C, Timmins J. Gripe Water: what is it? Why is it given? Health Visit. 1990 Nov; 63(11):378.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
36. European Pharmacopeia, 5th edition, Council Europe, Strasbourg (2005).
37. Baytop T. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
38. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs [online] 2000 [11.06.2006 okundu].
<http://cms.herbalgram.org/herbalmedicine/index.html>
39. Kan Y, Kartal M, Aslan S, Yıldırım N. Farklı Koşullarda Yetiştirilen Rezene Meyvelerinin Uçucu Yağ Bileşenleri. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2006; 35(2): 95-101.
40. Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol 4. Edinburgh University Press, Edinburgh; 1978.s. 352-377
41. ESCOP Monographs The Scientific Foundation For Herbal Medicinal Products, second edition, New York, USA, Thieme; 2003.
42. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. Journal of applied microbiology 1999;86(6):985-990.
43. Kwon YS, Choi WG, Kim WJ, Kim WH, Kim CM. Antimicrobial constituents of *Foeniculum vulgare*. Arch Pharm Res. 2002 Apr; 25(2). 154-157.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
44. Iten F, Saller R. Fennel tea: risk assesment of the phytogetic monosubstance estragole in comparison to the natural multicomponent mixture. Forsch Komplementarmed Klas Naturheilkd. 2004 Apr; 11(2): 104-108.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

45. Ghelardini C, Galeotti N, Mazzanti G. Local anaesthetic activity of monoterpenes and phenylpropanes of essential oils. *Planta Med.* 2001 Aug.; 67(6): 564-566.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
46. Lis-Balhin M, Hart S. A preliminary study of the effect of essential oils on skeletal and smooth muscle in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 1997 Nov; 58839: 183-187.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
47. Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khorshidi N, Marzban H. The effect of essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J. Ethnopharmacol.* 2001 Aug; 76839: 299-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
48. Chainy GB, Manna SK, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF- kappaB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. *Oncogene.* 200 Jun 8; 19(25):2943-2950.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
49. Javidnia K, Dastgheib L, Mohammadi SS, Nasiri A. Antihursitism activity of Fennel (fruits of *Foeniculum vulgare*) extract. A double-blind placebo controlled study. *Phytomedicine.* 2003, 10(6-7):455-458.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
50. Abraham SK. Anti-genotoxicity of trans-anethole and eugenol in mice. *Food Chem Toxicol.* 2001;39(5):493-498.
51. al-Harbi MM, Quereshe S, Raza M, Ahmed MM, Giangreco AB, Shah AH. Influence of anethole treatment on the tumour induced by Erlich ascites carcinoma cells in paw of Swiss albino mice. *Eur J Cancer Prev.* 1995 Aug;4(4):307-318.
52. El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens.* 2001 May;23(4):329-343.
53. Malini T, Vanithakumari G, Megala N, Anusya S, Devi K, Elango V. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. seed extract on the genital organs

of male and female rats. Indian J Physiol Pharmacol. 1985 Jan-Mar;29(1):21-26.

54. Türkyilmaz Z, Karabulut R, Sönmez K, Can Başaklar A. A striking and frequent cause of premature thelarche in children: *Foeniculum vulgare*. J pediatr Surg. 2008 Nov;43(11):2109-2111.
55. Boskabady MH, Khatami A, Nazari A. Possible mechanism(s) for relaxant effects of *Foeniculum vulgare* on guinea pig tracheal chains. Pharmazie. 2004 Jul;59(7):561-564.
56. Vasudevan K, Vembar S, Veeraraghavan K, Haranath PS. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. 2000 Apr-Jun;19(2):53-56.
57. Platel K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. Nutrition Research. 2001;21(9):1309-1314.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027153170100331>
58. Sangster SA, Caldwell J, Smith RL, Farmer PB. Metabolism of anethole. I. Pathways of metabolism in the rat and mouse. Food Chem Toxicol. 1984 Sep;22(9):695-706.
59. Sangster SA, Caldwell J, Smith RL. Metabolism of anethole. II. Influence of dose size on the route of metabolism of trans-anethole in the rat and mouse. Food Chem Toxicol. 1984 Sep;22(9):707-713.
60. Sangster SA, Caldwell J, Hutt AJ, Anthony A, Smith RL. The metabolic disposition of [methoxy-14C-labelled trans-anethole, estragole and p-propylanisole in human volunteers. Xenobiotica. 1987 Oct;17(10):1223-1232.
61. http://www.otrehberi.com/dizin_bitkisel_droglar
62. Shah AH, Qureshi S, Agel AM. Toxicity studies in mice of ethanol extracts of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts. J Ethnopharmacol. 1991 Sep;34(2-3):167-172.
63. Dhar SK. Anti-fertility activity and hormonal profile of trans-anethole in rats. Indian J Physiol Pharmacol. 1995 Jan;39(1):63-67.
64. Morimoto I, Watanabe F, Osawa T, Okitsu T, Kada T. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. Mutat Res. 1982 Apr;97(2):81-102.

65. Sekizawa J, Shibamoto T. Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems. *Mutat Res.* 1982 Apr;101(2):127-140.
66. Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 1984 Aug;22(8):623-636.
67. De Vincenzi M, Silano M, Maialetti F, Scazzocchio B. Constituents of aromatic plants:II. Estragole. *Fitoterapia.* 2000 Dec;71(6):725-729.
68. Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole (1-Allyl-4-methoxybenzene).
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out104_en.pdf
69. Iten F, Saller R. Fennel tea.risk assessment of the phytogenic monosubstance estragole in comparison to the natural multicomponent mixture. *Forsch Komplementarmed Klas Naturheilkd.* 2004 Apr;11(2):104-108.
70. Schwartz HJ, Jones RT, Rojas AR, Squillace DL, Yunginger JW. Occupational allergic rhinoconjunctivitis and asthma due to fennel seed. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 Jan;78(1):37-40.
71. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. World Health Organization, Geneva,1999.
72. Salamon I. Chamomile: A Medicinal plant. *The Herb, Spice, and Medicinal plant Digest.* Spring 1997;10(1):1-4.
73. Redaelli C, Formentini L, Santaniello E. Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography Analysis of Apigenin and its Glucosides in Flowers of *Matricaria chamomilla* and Chamomile Extracts. *Planta Med.* 1981 Jul;42(7):288-292.
74. McKay DL, Blumberg JB, A Review of the bioactivity and potential health benefits of Chamomile tea (*Matricaria Recutita.*) *Phtother. Res.* 2006 Jul;20(7):519-530.
75. Miller T, Wittstock U, Lindequist U, Teuscher F. Effects of some components of the essential oil of chamomile, *Chamomilla recutita*, on histamine release from rat mast cells. *Planta Med.* 1996 Feb; 62(1):60-61.

76. Liang YC, Huang YT, Tsai SH, Lin-Shiau SY, Chen CF, Lin JK. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*. 1999 Oct;20(10):1945-1952.
77. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Kvetnava AS. Antibacterial activity of *Chamomilla recutita* oil extract against *Helicobacter pylori*. *Phytoter Res*. 2008 Feb;22(2):252-253.
78. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med*. 1995 Jun;61(3):213-216.
79. Rosella Avallone, Paola Zanolli, Giulia Puia, Matthias Kleinschnitz, Peter Schreier, Mario Baraldi. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. [internet]. 1999 [10.06.2009] okundu.
linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295200002641
80. Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C. Evaluation of the activity on the mouse CNS OF several plant extracts and a combination of them. *Riv Neurol*. 1981 Sep-Oct;51(5):297-310.
81. Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, Ohmori A, Kamei C. Hypnotic activities of Chamomile and Passiflora extracts in sleep disturbed rats. *Biol Pharm Bull*. 2005 May;28(5):808-810.
82. Nayak BS, Raju SS, Rao AVC. Wound healing activity of *Matricaria recutita* L. extract. *Journal of wound care*. 2007 Jul;16(7):298-302.
83. Merfort I, Heilmann J, Hagedorn-Leweke U, Lippold BC. In vivo skin penetration studies of camomile flavones. *Pharmazie*. 1994 Jul;49(7):509-511.
84. Nissen HP, Biltz H, Kreysel Hw. Profilometry, a method for the assessment of the therapeutic effectiveness of Kamillosan ointment. *Z Hautkr*;63(3):184-190.
85. Korting HC, Schäfer-Korting M, Hart H, Laux P, Schmid M. Anti-inflammatory activity of *Hamamelis* distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. *European Journal of clinical pharmacology*. 1993 Feb;44(4):314-318.

86. Aertgeerts P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, Patzelt-Wenczler R, Rauhut K, Weigl B. Comparating testing of Kamilloosan cream and steroidal(0.25%hydrocortisone, 0.75%fluocortin butyl ester) and non steroidal (5%bufexamac) dermatologic agents in maintainance therapy of eczematous diseases. Z Hautkr. 1985 Feb 1;60(3):270-277.
87. Fidler P, Loprinzi CL, o'Fallon JR, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. Cancer. 1996;77(3):522-525.
88. Mazokopakis EE, Vrentzos GE, Papadakis JA, Babalis DE, Ganotakis ES. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.)mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. Phytomedicine. 2005 Jan;12(1-2):25-27.
89. Patzelt-Wenczler R, Ponce-Ponschl E. Proof of efficacy Kamilloosan® cream in atopik eczema. Eur J Med Res. 2000 Apr 19;5(4):171-175.
90. Glowania HJ, Raulin C, Swoboda M. Effect of chamomile on wound healing-a clinical double-blind study. Z Hautkr. 1987 Sep 1;62(17):1262,1267-1271.
91. Förster CF, Süssmann HE, Patzelt-Wenczler R. Optimization of the Baron ligature treatment of 2nd and 3rd-degree hemorrhoids using a therapeutic troika. Praxis(Bern 1994). 1996 Nov 12;85(46):1476-1481.
92. de la Motte S, Bose-O'Reilly S, Heinisch M, Harrison F. Double-blind comparison of an apple pectin-chamomille extract preparation with placebo in children with diarrhea. Arzneimittelforschung. 1997 Nov;47(11):1247-1249.
93. Gould L, Reddy CV, Gomprecht RF. Cardiac effects of chamomile tea. J Clin Pharmacol. 1973;13(11): 475-479.
94. Roberts A, Willams JM. The effect of olfactory stimulation on fluency, vividness of imagery and associated mood:A preliminary study. Br J Med Psychol. 1992;65(2):197-199.
95. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a rewiew of their pharmacology, efficacy and tolerability. J Psychopharmacol. 2005 Jul;19(4):414-421.

96. Hahn B, Holzl J. Absorption,distribution and metabolism of [14C]-levomenol in the skin. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(6):716-720.
97. Griffiths LA, Smith GE. Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation in vivo and by the intestinal microflora in vitro. *Biochem J*. 1972 Jul;128(4):901-911.
98. Griffiths LA, Barrow A. Metabolism of Flavonoid Compounds in Germ-Free Rats. *Biochem J*. 1972;130, 1161-1162.
99. *Matricaria Flower*. British Herbal Pharmacopoeia (BHP). 1996. Exeter, U.K. British Herbal Medicine, p.131.
100. Birth DF, Walker B, Tibbels MG, Bresnick E. Anti-mutagenesis and anti-promotion by apigenin, robinetin and indole-3-carbinol. 1986 Jun;7(6):959-963.
101. Meyer A, Zimmermann S, Hempel B, Immung P, Anthecotulide: purification, analytical data, absence from chamomile preparations, stability and reactivity, and anti-infective testing. *J Nat Prod*. 2005 Mar;68(3):432-434.
102. de la Torre Morin F, Sanchez Machin I, Garcia Robaina JC, Fernandez-Caldas E, Sanchez Trivino M. Clinical cross-reactivity between *Artemisia vulgaris* and *Matricaria chamomilla* (chamomile). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(2):118-122.
103. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year (1). Results of routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix supplemented with aimed patch testing with extracts and sesquiterpene lactones of Compositae plants. *Contact Dermatitis*. 1993 Jul;29(1):6-10.
104. Jovanovic M, Poljacki M, Duran V, Vujanovic L, Sente R, Stojanovic S. Contact allergy to Compositae plants in patients with atopik dermatitis. *Med. Pregl*. 2004 May-Jun;57(5-6):209-218.
105. Subiza J, Subiza JL, Alonso M, Hinojosa M, Garcia R, Jerz M, Subiza E. Allergic conjunctivitis to Chamomile tea. *Ann Allergy*. 1990 Aug;65(2):127-132.
106. de Jong NW, Vermuelen AM, Gerth van Wijk R, de Groot H. Occupational allergy caused by flowers. *Allergy*. 1998 Feb;53(2):204-209.

107. Andres C, Chen WC, Ollert M, Mempel M, Darsow U, Ring J. Anaphylactic reaction to Chamomile tea. *Allergol Int.* 2009 Mar;58(1):135-136.
108. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, Valdivieso R, Subiza E. Anaphylactic reaction after the ingestion of Chamomile tea: a study of cross-reactivity with other compositae pollens. *J. Allergy Clin Immunol.* 1989 Sep;84(3):353-358.
109. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Dec;27(6):391-401.
110. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ.* 2006 Apr 25;174(9):1281-1282.
111. www.emea.europa.eu/pdfs/human/.echinacea.../10494506en/pdf
112. Ekinazya [internette] . 2006 [07.06.09 okundu].
<http://www.agacler.net/>
113. Mat A. *Echinacea* Türleri [internette]. 2004 [07.06.09 okundu].
<http://documents.anadolu.edu.tr/bihat/e-kitap/amatpdf.pdf>
114. Wacker A, Hilbig W. Virus-Inhibition by *Echinacea purpurea*. *Planta Med* 1978;33:89-102.
115. Skwarek T, Tynecka Z, Gowniak K, Lutostan'ska E. *Echinacea* L.-Inducer of interferons.
<http://www.cababstractsplus.org/abstracts/Abstract.aspx?AcNo=19970300579>
116. Stotzem CD, Hungerland U, Menga U. Influence of *Echinacea purpurea* on the phagocytosis of human granulocytes. *Med. Sci. Res.* 1992;20:719-720.
117. Stimpel M, Proksch A, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infect Immun.* 1984 Dec;46(3):845-849.
118. Soicke H, Al-Hassan G, Görler K, Further Derivatives of Caffeic Acid from *Echinacea purpurea*. *Planta Med.* 1988 Apr;54(2):175-176.

119. Roesler J, Emmendörffer A, Steinmüller C, Luettig B, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to test subjects mediates activation of the phagocyte system. *Int J Immunopharmacol* 1991;13(7):931-41.
120. Facino RM, Carini M, Aldini G, Marinello, Arlandini E, Franzoi L, Colombo M, Pietta P, Mauri P. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from *Echinacea angustifolia* roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. *Farmaco*. 1993 Oct;48(10):1447-1461.
121. Maffei Facino R, Carini M, Adlini G, Saibene L, Pietta P. Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: a potential use of *Echinacea* extracts in the prevention of skin photodamage. *Planta medica* 1995;61(6):510-514.
122. Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, Odental S, Stuppner H, Jurcic K, Le Turdu M, Fang JN. Immunostimulating action of polysaccharide (heteroglycans) from higher plants. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(7):1069-1075.
123. Zoutewelle G, Roeland van Wijk. Effects of *Echinacea purpurea* extracts on fibroblast populated collagen lattice contraction [internet] 1989. [08.06.09] okundu.
124. Bauer VR, Jurcic K, Puhlmann J, Wagner H. Immunologic in vivo and in vitro studies on *Echinacea* extracts. *Arzneimittelforschung*. 1988 Feb;38(2):276-281
125. Roesler J, Steinmüller C, Kiderlen A, Emmendörffer A, Wagner H, Lohmann Matthes ML. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to mice mediates protection against systemic infections with *Listeria monocytogenes* and a *Candida albicans*. *Int J Immunopharmacol*. 1991;13(1):27-37.
126. Goel V, Chang C, Slama J, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu T. *Echinacea* stimulates macrophage function in the lung and spleen of normal rats. *J Nutr Biochem* 2002 Aug;13(8):487.
127. Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R. *In-vivo* and *in-vitro* anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *J Pharm Pharmacol*. 2002 Oct;54(10):1379-1383.

128. Currier NL, Miller SC. The Effect of Immunization with Killed Tumor Cells, with/without Feeding of *Echinacea purpurea* in an Erythroleukemic mouse Model. The journal of Alternative and Complementary Medicine. 2002 Feb;8(1):49-58.
129. Taylor JA, Weber W, Lenna Standish L, Quinn H. Et al. Efficacy and safety of *Echinacea* in Treating Upper Respiratory Tract Infections in children. JAMA 2003 Dec;290(21):2824-2830.
130. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The Efficacy of *Echinacea* Compound Herbal Tea Preparation on the Severity and Duration of Upper Respiratory and Flu Symptoms: A Randomized, double-Blind Placebo-Controlled Study. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2000 Aug;6(4):327-334.
131. Henneicke-von Zepelin H, Hentschel C, Schnitker J, et al. Efficacy and safety of a fixed combination phytomedicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): results of a randomised, double blind, placebo controlled, multicenter study. Curr Med Res Opin 1999;15(3):214-27.
132. Weber W, Taylor JA, Stoep AV, Weiss NS, Standish LJ, Calabrese C. *Echinacea purpurea* for prevention of upper respiratory tract infections in children. J Altern Complement Med. 2005 Dec;11(6):1021-6.
133. Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, Koster U. Efficacy of *Echinacea purpurea* in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung. 2001;51(7):563-568.
134. Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH. Echinaforce and other *Echinacea* fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A Randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. Phytomedicine. 1999 Mar;6(1):1-6.
135. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an Herbal Preparation Containing *Echinacea*, Propolis and Vitamin C in Preventing Respiratory Tract Infections in Children. Arc Pediatr Adolesc Med. 2004 Mar;158(3):217-221.
136. Mengs U, Clare CB, Poiley JA. Toxicity of *Echinacea purpurea*. Acute, subacute and genotoxicity studies. Arzneimittelforschung. 1991 Oct;41(10):1076-1081.

137. Gallo M, Saerkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson A. Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to *echinacea*: a prospective controlled study. Arch Intern Med. 2000 Nov;160(20):3141-3143.
138. Beta Glucans [internette] 2009 [05.06.09 okundu].
<http://www.naturaldatabase.com/%28S%28rtwklbf3mvpfbj45tjlmkqjr%29%29/home.aspx?cs=&s=ND>
139. Review-Beta Glukan [internette] 2004 [11.06.06 okundu].
<http://www.oramune.com/custom.aspx?id=8>
140. Yeast Beta Glucan [internette] 2009 [05.06.2009 okundu].
<http://www.eurasyp.org/public.levure.betaglucane.screen>
141. Vetvicka V. β -Glucans as Immunomodulators. JANA Winter 2000;3(4):31-34.
142. β -Glucan [internette] 2006 [18.11.2006 okundu].
<http://www1.lsbu.ac.uk/water/hygly.html>
143. Yeast Beta-D-Glucan [internette] 2000 [18.11.06 okundu].
http://170.107.206.70/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/yea_0298.shtml
144. Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Gajadhar A, Redmond M, Laarveld. Immunomodulatory effects of oat beta-glucan administred intragastrically or parenterally on mice infected with *Eimeria vermiciformis*. Microbiol Immunol. 1998;42(6):457-465.
145. di Luzio NR, Williams DL, McNamee RB, Malshet VG. Comparative evaluation of the tumor inhibitory and antibacteriel activity of solubilized and particulate glucan. Recent Results Cancer Res. 1980;75:165-172.
146. Morikawa K, Takeda R, Yamazaki M, Mizuno D. Induction of tumoricidal activity of polymorphonuclear leucocytes by a linear beta-1,3-D-glucan and other immunomodulators and other immunomodulators in murine cells. Cancer Res. 1985 Apr;45(4):1496-1501.
147. Tesa J, The dietary intake of *Laminaria*, a Brown seaweed, and breast cancer prevention. Nutr Cancer. 1983;4(3):217-222.

148. Ueno H. Beta-1,3-D-Glucan,its Immune [internette]. 2006 [05.06.09 okundu].
http://www.immudyne.com/japanese_journal_society.html
149. Wasser SP, Weis AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. Crit Rev Immunol. 1999;19(1):65-96.
150. de Fellipe Júnior J, da Rocha e Silva Júnior M, Maciel FM, Soares Ade M. Infection prevention in patients with severe multipl trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). Surg Gynecol Obstet. 1993 Oct; 177(4):383-388.
151. Mansell PW, Ichinose H, Reed RJ, Krementz ET, McNamee, DiLuzio NR. Macrophage-mediated destruction of human malignant cells *in vivo*. J Natl Cancer Inst. 1975 Mar;54(3):571-580.
152. Patchen ML, DiLuzio NR, Jacques P, MacVittie TJ. Soluble polyglycans enhance recovery from cobalt-60-induced hemopoietic injury.J Biol Response Mod. 1984 Dec;3(6):627-633.
153. Petruczenko A. Glucan effect on the survival of mice after radiation exposure. Acta Physiol Pol. 1984 May-Jun;35(3):231-236.
154. Sweinbjornsson B, Rushfeldt C, Seljelid R, Smedsrod B. Inhibition of establishment and growth of mouse liver metastases after with interferon gamma and beta-1,3-D-glucan. Hepatology. 1998 May;27(5):1241-1248.
155. Stewart CC, Valeriote FA, Perz CA. Preliminary observations on the effect of glucan in combination with radiation and chemotherapy in four murine tumors. Cancer Treat Rep. 1978 Nov;62(11):1867-1872).
156. Koray M, Oğuz FS, Ak G, Önal AE, Çitçi M, Kürklü E, Tanyeri H, Aydın F.The effects of 1.3-1.6 Beta-Glucan (Imuneks®) in vitro proliferation of lymphocytes treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis(bildiri) 7th Biennal Congress European Association of Oral Medicine (EAOM) september 23-25, 2004.Berlin , Almanya
157. Karıncaoğlu Y, Seyhan M, Coşkun B, Özcan H, Kalaycı B. Rekürren Aftöz Stomatitte Beta-Glukan Tedavisinin Etkinliği:Placebo Kontrollü Çalışma (bildiri) XX. Ulusal Dermatoloji Kongresi Özet Kitabı. 7-12 Eylül Çeşme 2004:161.

158. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Vidgen E, Perker T, Faulkner D, Mehling CC, Garsetti M, Testolin T, Cunnane SC, Ryan MA, Corey PN. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2002 May;75(5):834-839.
159. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Bova J, Story K, Drennan KB. The hypocholesterolemic effects of beta-glucan in oatmeal and oat bran. A dose-controlled study. *JAMA.* 1991 Apr 10;265 (14):833-1839.
160. Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-White P, Collins MW. Oat beta-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1994 Jul;48(7):465-474.
161. Beta Glycans [internette] 2000 [05.06.09 okundu]. <http://www.drugs.com/npp/beta-glycans.html>
162. Rylander R, Fogelmark B, McWilliam A, Currie A. (1-->3)-beta-D-flucan may contribute to polen sensitivity. *Clin Exp Immunol.* 1999 Mar;115(3):383-384.
163. Rylander R, Lin RH. (1-->3)-Beta-d-glucan-relationship to indoor air-related symptoms, allergy and asthma. *Toxicology.* 2000 2;152(1-3):47-52.
164. Tarlo SM. Workplace respiratory irritants and asthma. *Occup Med.* 2000 Apr-Jun;15(2):471-484)
165. Wan GH, Li CS, Guo SP, Rylander R, Lin RH. An airborne mold-derived product, beta-1,3-D-glucan, potentiates airway allergic responses. *Eur J Immunol.* 1999 Aug;29(8):2491-2497.
166. <http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28>
167. İnfants simethicone oral. [internette] 2009 [13.06.09 okundu]. <http://www.bonehome.com/druginfo/monograph?cid=med&drugid=4807&drugname=Loperamide-Simethicone+Oral&monotype=monograph&monographid=382683&secid=4>

168. Fang YH, Chen CX, Zhan BL. Effects of small bowel preparation with simethicone on capsule endoscopy. *Zhejiang Univ Sci B*. 2009 Jan;10(1):46-51.
169. Abu-Yousef MM, El-Zein Y. Improved US visualization of the pancreatic tail with simethicone, water, and patient rotation. *Radiology*. 2000 Dec;217(3):780-785.
170. Sahani DY, Jhaveri KS, D'souza RV, Vargese JC, Halpern E, Harisinghani MG, Hahn PF, Saini S. Evaluation of simethicone-coated cellulose as a negative oral contrast agent for abdominal CT. *Acad Radiol*. 2003 May; 10(5):491-496.
171. Avramović D, Sulović V, Lazarević B, Cvetković M, Milacić D. Use of simethicone in the prevention of postoperative abdominal discomfort and gastrointestinal distension after cesarean section. *Jugosl Ginekol Opstet*. 1979 Sep-Dec;19(5-6):307-311.
172. Voepel-Lewis TD, Malviya S, Burke C, D'Agostino R, Hadden SM, Siewert M, Tait AR. Evaluation of simethicone for the treatment of postoperative abdominal discomfort in infants. *J Clin Anesth*. 1998 Mar;10(2):91-94.
173. Hanauer SB, DuPont HL, Cooper KM, Laudido C. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of loperamide plus simethicone versus loperamide alone and simethicone alone in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. *Curr Med Res Opin*. 2007 May;23(5):1033-1043.
174. Ansorg R, von Recklinghausen G, Heintschel von Heinegg E. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to simethicone and other non-antibiotic drugs. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Jan; 37(1):45-52.
175. Guneyse O, Onur O, Denizbasi A, Saritemur M. Carbamazepin overdose after exposure to simethicone: a case report. *J Med Case Reports*. 2008 Jul 24;2:242.
176. Hübner WD, Kirste T. Experience with St John's Wort (*Hypericum perforatum*) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances. *Phytother Res*. 2001 Jun;15(4):367-370.
177. Sarrell EM, Kohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics*. 2003 May; 111(5Pt1):e574-579.

178. Frieze KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children-comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 Jul;35(7):296-301.
179. Tani M, Nagase M, Nishiyama T, Yamamoto T, Matusa R. The effects of long-term herbal treatment for pediatric AIDS. *Am J Chin Med.* 2002;30(1):51-64.
180. Andriani E, Bugli T, Aalders m, Castelli S, De Luigi G, Lazzari N,Rolli GP. The effectiveness and acceptance of a medical device for the treatment of aphtous stomatits. Clinical observation in pediatric age. *Minerva Pediatr.* 2000 Jan-Feb;52(1-2):15-20.
181. McCrindle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 Nov;152(11):1089-1094.
182. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, Papageorgiou PS. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive polen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive polen sensitization. *Allergy.* 1998 Jul;53(7):662-672.
183. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Aug;93 (2 Suppl 1):S45-54.
184. Garami ama, Schuler E, Babosa M, Borgulya G, Hauser P, Muller J, Paksy A, Szabo E, Hidvegi M, Fekete G. Fermented wheat germ extract reduces chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *J Pediatr Oncol.* 2004 Oct;26(10):631-635.
185. Soliman OE, El-Arman M, Abdul-Samie ER, El-Nemr HI, Massoud A. Evaluation of *myrrh* (Mirazid) therapy in fascioliasis and intestinal schistosomiasis in children: immunological and parasitological study. *J Egypt Soc Parasitol.* 2004 Dec;34(3):941-966.
186. Alves AR, DA Silva MJ. Use of phytotherapy in children up to 5 years of age in a central and peripheral area of the city of Sao Paulo. *Rev Esc Enferm USP.* 2003 Dec;37(4):85-91.
187. Subbotina MD, Timchenko VN, Vorobyov MM, Konunova YS, Aleksandrovih YS, Shushunov S. Effect of oral administration of tormentil root extract (*Potentilla tormentilla*) on rotavirus diarrhea in

children: a randomized double-blind, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Aug;22(8):706-711.

188. Super EA, Kemper KJ, Woods C, Nagaraj S. Cranberry use among pediatric nephrology patients. *Ambul Pediatr*. 2005 Jul-Aug;5(4)
189. Berznoy VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003 Sep-Oct;9(6):68-79.
190. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gato A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol*. 2009 May 9;1-5.
191. Cala S, Crismon ML, Baumgartner J. A survey of herbal use in children with attention-deficit-hyperactivity disorder or depression. *Pharmacotherapy*. 2003 Feb;23(2):222-230.
192. Kelly KM. Complementary and alternative medical therapies for children with cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Sep;40(14):2041-2046.
193. Gottschling S, Langler A, Tautz C, Graf N. Complementary and alternative medicine in pediatric oncology. *Lin padiatr* 2006 May,June;218(3);157-164.
194. Lin YC, Bioteau AB, Ferrari LR, Berde CB. The use of herbs and complementary and alternative medicine in pediatric preoperative patients. *J Clin Anesth*. 2004 Feb;16(1):4-6.
195. Noonan K, Arensman RM, Hoover JD. Herbal medication use in the pediatric surgical patient. *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):500-503.
196. Marawaha RK, Bansal D, Kaur S, Trehan A. Wheat grass juice reduces transfusion requirement in patients with thalassemia major: a pilot study. *Indian Pediatr*. 2004 Jul;41(7):716-720.
197. Ozturk C, Karayagiz G. Exploration of the use of complementary and alternative medicine among Turkish children. *J Clin Nurs*. 2008 Oct; 17(19):2558-2564.
198. Danielsson B, Hwang CP. Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). *Acta Paedr Scand*. 1985 May; 74(3):446-450.

199. Rogovik AL, Goldman RD. Treating infants' colic. *Can Fam Physician*, 2005 Sep;51(9):1209-1211
200. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricaria recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005 Apr;19(4):335-340.
201. Savino F, Pele E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007 Jan 119(1): e124-130.
202. Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med*. 2003 Jul-Aug;9(49):58-61.
203. Gardiner P, Kemper KJ. For Gastrointestinal complaints: Which herbs and supplements spell relief? [internet] 2005 [14.07.2006 okundu].

11. EKLER

- Ek-1 The Effect of Beta Glucan to the Frequence of Respiratory Tract Infections in Children. Dr. Adem Arık 2005
- Ek-2 İmuneks'in Çocuklarda Kullanımına Ait Klinik Çalışma. Dr. Sami Hatipoğlu 2003

12. ÖZGEÇMİŞ

Ş.Feyza

Polat

İzmir, 03.01.1959

1982 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Orta öğrenimime İstanbul Atatürk Deneme Kız Lisesi'nde başladım, İzmir Kız Lisesi'nde tamamladım. İlkokula Şişli Ziya Paşa İlkokulu'nda devam ettim.

Fakülteden mezun olduktan sonra, Ankara Bala Sağlık Ocağı'nda 2 yıllık mecburi hizmetin ardından 1984 yılında Dışkapı SSK Ankara Eğitim Hastanesi'nde ihtisasa başladım. 1989 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı oldum. Sırasıyla SSK Ulucanlar Dispanseri'nde, daha sonra 7 yıl süreyle Özel Gölbaşı Polikliniği'nde, DSI ve TEİAŞ Genel Müdürlükleri'nde çalıştım. 2005 yılında emekli oldum. O tarihten bu yana Özel Tandoğan Magnet Tıp Merkezi'nde çalışmaktayım. Evliyim ve 2 erkek çocuk annesiyim.