

**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: 01/04/2009

**Prof. Dr. Turhan BAYKAL
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**

**Prof. Dr. Gülçin SALTAN
Ankara Üniversitesi**

**Doç. Dr. Nurgün ERDEMOĞLU
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Resimler	V
Tablolar	VII

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FONKSİYONEL DİSPEPSİ	4
2.1.1. Fonksiyonel Dispeptik Semptomlar	4
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Fonksiyonel Dispepsi Kriterleri	6
2.1.4. Fonksiyonel Dispepsi Alt Grupları	7
2.1.5. Fonksiyonel Dispepsi ile Birlikte Olan Durumlar	8
2.1.6. Fonksiyonel Dispepside Klinik Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı	8
2.1.7. Fonksiyonel Dispepside İleri Sürülen Fiziopatolojik Anormallikler	10
2.1.8. Fonksiyonel Dispepside Tedavi Yaklaşımları	11
2.2. FONKSİYONEL DİSPEPSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLER	17
2.2.1. Monopreparatlar	17
2.2.1.1. <i>Mentha x piperita</i> L.	17
2.2.1.2. <i>Cynara scolymus</i> L.	26
2.2.1.3. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	33
2.2.1.4. <i>Asparagus racemosus</i> Willd.	41
2.2.1.5. <i>Curcuma longa</i> L.	47
2.2.1.6. <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	53
2.2.1.7. <i>Chelidonium majus</i> L.	61
2.2.1.8. <i>Gentiana lutea</i> L.	67
2.2.1.9. <i>Carum carvi</i> L.	73

2.2.1.10. <i>Artemisia absinthium</i> L.	78
2.2.1.11. <i>Taraxacum officinale</i> Weber	83
2.2.2. Karışım Halinde Kullanılan Fitoterapötikler	89
2.2.2.1. STW 5 (Iberogast®)	90
2.2.2.2. Ierobina®	107
2.2.2.3. <i>Mentha x piperita</i> L. ve <i>Carum carvi</i> L.	110
2.2.2.4. Lomatol®	114
2.2.2.5. <i>Mentha x piperita</i> L. ve <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	115
2.2.2.6. <i>Peumus boldus</i> Molina, <i>Rhamnus purshianus</i> , <i>Gentiana lutea</i> L., <i>Rheum palmatum</i> L.	116
2.2.3. Geleneksel Çin Tıbbında Kullanılan Kombinasyonlar	117
2.2.3.1. Liu-Jun-Zi-Tang	117
2.2.3.2. DA-9701	119
2.2.3.3. Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang)	121
2.2.3.4. Shenxiahewining	123
2.2.3.5. Jiawei-Xiaoyao-San	124
3. GEREÇ ve YÖNTEM	126
3.1. Bitkisel Materyal	126
3.2. STW 5 ve Bileşenlerinin İntestinal Spazmolitik Etkilerinin İncelenmesi	127
3.2.1. Kobay İleum Preparatının Hazırlanması	127
3.2.2. İleum Kontraksiyonlarının Ölçülmesi	127
3.2.3. Deney Protokolü	128
3.3. STW 5 ve Bileşenlerinin Mide Fundus, Korpus ve Antrumundaki Lokal Etkilerinin İncelenmesi	128
3.3.1. STW 5 ve Bileşenlerinin Gastrik Motilite Üzerine <i>in vitro</i> Çalışmalar	129

4. BULGULAR	130
4.1. STW 5 ve Bileşenlerinin İntestinal Spazmolitik Etkileri	130
4.2. STW 5 ve Bileşenlerinin Mide Fundus, Korpus ve Antrumundaki Lokal Etkileri	131
4.2.1. STW 5'in Gastrik Motilite Üzerine Etkileri	131
4.2.2. STW 5'in Bileşenlerinin Gastrik Motilite Üzerine Etkileri	132
4.2.2.1. STW 5'in Bileşenlerinin Mide Proksimalinin Motilitesi Üzerine Etkileri	132
4.2.2.2. STW 5'in Bileşenlerinin Mide Distalinin Motilitesi Üzerine Etkileri	133
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	134
6. ÖZET	137
7. SUMMARY	138
8. KAYNAKLAR	139
9. ÖZGEÇMİŞ	161

RESİMLER

Resim	Resim adı	Sayfa
No:		No:
Resim 1	<i>Mentha x piperita</i> L. A) genel görünüş, B) Çiçek	18
Resim 2	<i>Cynara scolymus</i> L. A) genel görünüş, B) Çiçek	27
Resim 3	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe genel görünüş	34
Resim 4	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe rizomu	34
Resim 5	<i>Asparagus racemosus</i> Willd. Çiçek	42
Resim 6	<i>Asparagus racemosus</i> Willd. Kök	42
Resim 7	<i>Curcuma longa</i> L. genel görünüş	48
Resim 8	<i>Curcuma longa</i> L. Rizom	48
Resim 9	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller genel görünüş	55
Resim 10	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller meyva	55
Resim 11	<i>Chelidonium majus</i> L. genel görünüş	62
Resim 12	<i>Gentiana lutea</i> L. genel görünüş	68
Resim 13	<i>Gentiana lutea</i> L. kök	68
Resim 14	<i>Carum carvi</i> L. genel görünüş	74
Resim 15	<i>Carum carvi</i> L. meyva	74
Resim 16	<i>Artemisia absinthium</i> L. genel görünüş	79
Resim 17	<i>Taraxacum officinale</i> Weber genel görünüş	84
Resim 18	A) <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. genel görünüş B) <i>Angelica archangelica</i> L. genel görünüş	91

Resim 19	A) <i>Chelidonium majus</i> L. genel görünüş B) <i>Cynara scolymus</i> L. genel görünüş C) <i>Iberis amara</i> L. genel görünüş D) <i>Mentha x piperita</i> L. genel görünüş	92
Resim 20	A) <i>Matricaria recutita</i> L. genel görünüş B) <i>Melissa officinalis</i> L. genel görünüş C) <i>Carum carvi</i> L. genel görünüş	93

TABLÖLAR

Tablo No:	Tablo Adı:	Sayfa No:
Tablo 1	<i>M. piperita</i> yağı ile ilgili genel bilgiler	21
Tablo 2	STW 5'in ana madde sınıfları ve sekonder fitokimyasal bileşenlerinin bazıları	95
Tablo 3	STW 5'in motilite üzerine etkili kimyasal madde grupları	96
Tablo 4	STW 5 ile toksikolojik çalışmaların sonuçları	106
Tablo 5	Ierobina®'nın bileşenleri	107
Tablo 6	STW 5 ve bileşenlerinin histaminle indüklenmiş kontraksiyonlara etkisi	131

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar çok sık görülmekle beraber, dokulardaki histopatolojik değişiklikler olmaksızın, geniş bir paralitik ve spastik semptomlar yelpazesi ile karakterizedir.

Fonksiyonel dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır¹⁻³. Fonksiyonel dispepside yapılan incelemelerde ortaya konabilen bir patoloji ve etiyolojik faktör bulunamamıştır. Fonksiyonel dispepsinin diğer gastrointestinal bozukluklarda (ülser, reflü gibi) olduğu gibi standart bir tedavisi yoktur. Ulusal ve uluslararası tavsiyeler çeşitlidir, farklı yöntemler ve tedavi alternatifleri önerilmektedir. Fonksiyonel dispepsi çalışmalarındaki sonuçlarla, tanımı ve kriterleri devamlı olarak değişmekte ve gelişmektedir. Fonksiyonel dispepsi ve dispeptik semptomlar arasındaki ayırım da tam olarak yapılamamaktadır. Bu yüzden değerlendirilmesi zor veya imkansız olabilmektedir. Tedavi alternatifleri çeşitli ülkelerde farklılık göstermektedir. Çeşitli araştırmalar ve meta analizlerde fonksiyonel dispepsinin tedavisindeki farklılıklar ortaya konmuştur⁴⁻⁸.

Fonksiyonel dispepsinin heterojenitesi gözönüne alındığında, hastaların çoğunda semptomlarda rahatlama sağlayacak tek bir ürün bulunmamaktadır. Çeşitli bitkisel tıbbi ürünlerin, güvenlik profilinin yüksekliği ve konvansiyonel prokinetiklerle etki benzerliği bakımından değerlendirildiğinde, fonksiyonel dispepsili hastaların tedavisinde etkili oldukları bildirilmiştir⁹.

Tezde, semptomlarında rahatlama sağlayacak tedavi seçeneklerinin azlığı ve altın standart bir tedavisinin olmadığı göz önüne alınarak, fonksiyonel dispepsi tedavisinde kullanılabilecek fitoterapötiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Fonksiyonel dispepside çok hedefli tedavinin

etkinliğinin belirlenmiş olması nedeniyle, tek başlarına kullanılan bitkilerin yanısıra, karışım halinde kullanılan formülasyonlar da değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan kombine bir fitoterapötik preparat olan STW 5 (Iberogast )Çin etki mekanizmasını aydınlatmak üzerine yapılan iki çalışma detaylı olarak incelenmiş ve STW 5in kabul edilen etkinliğini göstermek hedeflenmiştir

2. GENEL BİLGİLER

“Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler” isimli çalışmamıza ait teorik bilgiler, fonksiyonel dispepsinin tanımı, epidemiyolojisi, ayırıcı tanısı, fizyopatogenezi ve tedavi yaklaşımlarının açıklandığı kısım ile günümüzde fonksiyonel dispepsi tedavisinde faydalanılan fitoterapötiklerin derlendiği kısım altında toplanmıştır.

Fonksiyonel dispepsi tedavisinde kullanılan fitoterapötikler tek bitkinin kullanıldığı monopreparatlar, karışım halinde kullanılan kombine preparatlar ve geleneksel Çin tıbbında kullanılan preparatlar şeklinde sınıflandırılarak verilmiştir.

2.1. FONKSİYONEL DİSPEPSİ

Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Bu semptomların hasta tarafından ifadesindeki zorlukların yanı sıra, hekim tarafından anlaşılmasında da güçlükler vardır. Bu nedenle dispepsi tanımındaki zorluklar hala devam etmektedir¹.

Dispeptik şikayetlerle ilk kez başvuran hastalarda şikayetlerin nedenini ortaya koymak için yapılan incelemelerde nedene bağlı patolojiler (ülser, *H. pylori* vb.) ortaya konursa bu durum “organik dispepsi”, lokal veya sistemik bir hastalık sorumlu olarak bulunamamış ise “fonksiyonel dispepsi” olarak kabul edilmektedir. Organik dispepsi de, yapılan tetkikler sonucunda organik, lokal veya sistemik bir hastalığın varlığı ortaya konmuştur. Ayrıca metabolik hastalıklar ve bazı ilaçların, toksik maddelerin neden olduğu olgular da bu grupta ele alınmaktadır¹. Fonksiyonel dispepsi de ise, yapılan incelemelerde ortaya konabilen bir patoloji ve etiyolojik faktör yoktur. Bu grupta etyopatogenezin aydınlatılması için yoğun araştırmalar devam etmektedir. Fonksiyonel dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır¹⁻³.

2.1.1. Fonksiyonel Dispeptik Semptomlar

- Epigastrik ağrı
- Epigastrik yanma
- Epigastrik dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik
- Çabuk doyma
- Epigastrik huzursuzluk, sıkıntı (rahatsızlık hissi)
- Bulantı
- Kusma
- Geğirme
- Flatulans

Bazı otoriteler bu semptomların yemek ile ilişkili olduğunu ileri sürerken, bazıları preprandial (yemek öncesi) ya da postprandial (yemek sonrası) olmasının önemli olmadığını kabul ederler. Genel görüş semptomların yemek ile ilişkili olabileceği gibi, ilişkisiz de olabileceği şeklindedir^{1,10}.

Fonksiyonel dispepsi semptomları devamlı ya da tekrarlayıcı özellikte olabilir. Semptomların süresi, fonksiyonel dispepsi tanımında temel bir unsur değildir. Semptomlar yakınlarda başlamış olabileceği gibi, aylar ya da yıllardan beri mevcut da olabilir. Fonksiyonel dispepsi tanısı alanların çoğunluğu zaman zaman remisyon periyotlarını yaşasalar da semptomatik kalmaktadırlar. Araştırma amaçlı çalışmalarda semptomların devam süresi (2-4-12 hafta gibi) dikkate alınmalıdır. Retrosternal ağrı dispepsi kavramı dışında tutulmalıdır. Retrosternal yanma gastroösafagial reflü hastalığının semptomudur. Retrosternal yanma ve ağrı dispepsi semptomu değildir. Epigastrik bölgeye lokalize yanma karakterindeki ağrı, retrosternal yanma olarak kabul edilmemelidir. Epigastrik yanıcı ağrısı olanların ne kadarında gastroösafagial reflü hastalığı olduğu bilinmemektedir^{1,11}.

Fonksiyonel dispepsinin son yapılan tanımı, üst abdomene odaklı ağrı ya da rahatsızlık hissi şeklindedir. Dispeptik ağrı veya rahatsızlık hissi genellikle orta hatta ya da orta hat civarındadır. Sağ veya sol hipokondriumdaki ağrı dispepsi için tanımlayıcı değildir. Üst abdomende orta hatta ya da yakınında duyulan rahatsızlık hissi subjektif, negatif bir duygudur, ağrı olarak algılanmaz ve tanımlanmaz. Rahatsızlık hissi üst abdominal dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, geğirme, bulantı, öğürme, kusma ile karakterize olabileceği gibi bu semptomlar birlikte de olabilmektedir. Fonksiyonel dispepsi semptomlarının ifadesinde kültürel faktörlerin yanı sıra, eğitim seviyesinin de rolü vardır¹.

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm ülkelerde görülme oranı yüksektir. Genel hekimlik pratiğinde görülen olguların % 4'ü dispepsi nedeni ile hekime başvurumaktadır. Buna karşılık gastroenterologlara gönderilen olguların % 40'ını dispepsi oluşturmaktadır. Gastroenteroloji polikliniğine başvuruların % 40-60'ı dispepsi nedenlidir. Yaşlılarda dispepsi prevalansının düşük, erkeklerde kadınlara göre biraz yüksek olduğunu bildiren yayınlar vardır. Toplumda dispepsi insidansı ise % 1/yıl kadardır. Yani her yıl toplumun % 1'i ilk kez dispepsi semptomları ile tanışmaktadır^{1,12,13}.

2.1.3.Fonksiyonel Dispepsi Kriterleri^{1,14} (Rome II Kriterleri)

- Hastanın bir yıl içinde en az 12 hafta devamlı veya zaman zaman yakınması olması
- Persistant veya rekürrent dispepsi (üst abdomen odaklı ağrı veya rahatsızlık)
- Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde semptomları izah edecek organik bir hastalık saptanmaması
- Semptomların defekasyon ile geçmemesi, dışkılama sıklığı ve gaita şeklinde değişiklik ile ilişkisi olmaması (irritabl barsak olmaması).

Fonksiyonel dispepsi tanısına giden yolda, üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi önemlidir. Endoskopide aktif ülser saptanmasa bile anamnezde ülser hikayesi mevcut ise, bulbus deforme ise fonksiyonel dispepsi kabul edilmemektedir. Hastada ülser varsa eradikasyondan sonra da hastanın yakınmaları olursa bu fonksiyonel dispepsi olgusu olarak kabul edilmektedir¹.

Fonksiyonel Dispepsi Tanısında Kullanılan İncelemeler¹:

- Endoskopi
- *H. pylori* testi
- Psikometrik testler
- Ultrasonografi
- Mide boşalma çalışması
- Elektrogastrogram
- Gastroduodenal manometri
- Gastroduodenal duyarlılık testi
- 24 saat pH metre ösefagus
- Gastrointestinal hormonların tayini
- Otonomik fonksiyon testi
- Mide asit sekresyon testi

2.1.4. Fonksiyonel Dispepsi Alt Grupları

Fonksiyonel dispepside görülen semptomları gruplara ayırarak alt gruplar oluşturulmuştur:

1. Peptik ülseri anımsatan semptomlara sahip grup; “ülser benzeri dispepsi”
2. Mide boşalmasında güçlüğü temsil eden semptomlara sahip grup; “motilite bozukluğuna benzer dispepsi”
3. Gastroösafagial reflüyü telkin eden semptomlar varsa; “reflü benzeri dispepsi”
4. Bu üç gruba da tam uymayan semptomlar varsa; “non-spesifik dispepsi”

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, patofizyolojik ve klinik araştırmalar, semptomları kümelendirerek yapılan sınıflamanın klinik bir yararı olmadığını ortaya koymuştur. Çünkü semptomların özellikleri, gruplar arasında örtüşmekte ve aynı hastada zamanla değişebilmektedir.

Fakat bu alt grupların oluşturulması, klinisyenler arasında popülarite kazanmıştır. Günümüzde predominant rahatsızlık, en çok sıkıntı veren tek semptom dikkate alınarak fonksiyonel dispepsi alt grupları oluşturulmaktadır^{1,15,16}.

2.1.5. Fonksiyonel Dispepsi ile Birlikte Olan Durumlar (Overlap Sendromları)

Fonksiyonel dispepsili bazı hastalarda abdominal ağrı veya rahatsızlık hissine ilave olarak retrosternal yanma olabilir. Çoğunda da bu hafif ve sık olmayan retrosternal yanma şeklinde görülmektedir¹.

Fonksiyonel dispepsili olguların % 70'inde kolona ait semptomlar yoktur. Fakat yaklaşık % 30'unda fonksiyonel dispepsi ve irritabl barsak sendromu birlikte olabilir. Bunu üst abdominal ağrı veya rahatsızlık hissi ile kendini gösteren irritabl barsak sendromundan ayırt etmek gerekir. Ağrı veya rahatsızlık hissi defekasyon ile geçerse bunu irritabl barsak sendromu olarak tanımlamak gerekir. Şayet üst abdominal ağrı veya rahatsızlık hissi dışkılamakla ilgili değilse ve dışkılama paterni ile birlikte farklı ağrı ya da rahatsızlık hissi varsa, fonksiyonel dispepsi ve irritabl barsak sendromunun birlikte olduğuna karar verilir¹.

2.1.6. Fonksiyonel Dispepside Klinik Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

Semptom özelliklerine dayanarak organik dispepsiyi fonksiyonel dispepsiden ayırt etmek olanaksızdır. Bu nedenle çok iyi anamnez ve fizik muayeneyi takiben, organik nedenleri elemek için hastalar tetkik edilmelidir¹.

Dispepsi ile birlikte olabilen organik hastalıklar:

Gastrointestinal sistem hastalıkları;

- Gastrik ve duodenal ülser
- Gastroözefagial reflü
- Safra yolu hastalıkları
- Gastrit, duodenit
- Pankreatit
- Mide, pankreas, kolon kanseri
- Malabsorbsiyon, maldijesyon
- Midenin infiltratif hastalıkları

İlaçlar;

- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI)
- Oral antibiyotikler (makrolid grubu gibi)
- Teofilin
- *Dijitalis*
- Potasyum ve demir preparatları
- Alkol

Metabolik hastalıklar;

- Diabetes mellitus
- Hipertiroidi, hipotiroidi
- Hiperparatiroidi
- Elektrolit dengesizliği

Diğerleri;

- İskemik kalp hastalıkları
- Kollojen vasküler hastalıklar

Fonksiyonel dispepside semptomları izah edecek yapısal ve metabolik bir neden yoktur. Hastalardaki semptomlar kronik ve uzun zamandan beri vardır. İlk kez başvuran ve alarm semptomları (kilo kaybı, tekrarlayan kusmalar, disfaji, hematemez veya hematokezya, ateş, gece

terlemesi vb.) olmayan olgularda iyi bir anamnez ve fizik muayene yaparak ampirik yaklaşım önerilmektedir^{1,10}.

Bazı yayınlar, *H. pylori* testi yapılarak tedaviye karar verilmesini önermektedir. *H. pylori* pozitif ise peptik ülser olasılığı varken, *H. pylori* negatif ise ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç da (NSAİ) almıyorsa peptik ülser olasılığı azalmaktadır. Test ve tedavi yaklaşımı, yaşlı olmayanlar ve alarm semptomu olmayanlarda gündemdedir. *H. pylori* eradikasyonundan sonra yakınmaları geçmeyenlerde ve *H. pylori* negatif olup ampirik tedavi yapılanlarda, semptomlar devam ediyorsa endoskopik muayene gereklidir. Üst gastrointestinal endoskopik inceleme fonksiyonel dispepsi tanısı için yapılması gereken temel işlemdir. Mekanik obstrüksiyon şüphesi varsa ince barsak grafisi çekilmelidir. Bazı olgularda da psikiyatrik konsültasyon gereksinimi ortaya çıkabilir. Alarm semptomu olan olgularda endoskopik muayenenin yanı sıra biyokimyasal testler, ultrasonografi, tomografi, gastroduodenal manometri gibi işlemler zorunlu hale gelebilmektedir¹.

2.1.7. Fonksiyonel Dispepside İleri Sürülen Fizyopatolojik Anormallikler

Fonksiyonel dispepsi etiyolojisindeki, fizyopatolojik değişikliklerle semptomlar arasındaki ilişki tartışmalıdır ve fikir birliği mevcut değildir. Çünkü semptomlar ile fizyopatolojik anormallikler arasındaki ilişki sabit görülmemektedir. Bugün için fonksiyonel dispepsi semptomları ile birlikte saptanabilen fizyopatolojik anormallikler şunlardır^{1,10,17}:

1. Mide asit sekresyonunda anormallikler, az ya da çok sekresyon
2. *H. pylori* gastriti
3. Duodenit
4. Visseral hipersensitivite

5. Gastrointestinal dismotilite (gastrik disritmi, gastrik hipersensitivite, mide boşalmasında gecikme, antral hipomotilite, ince barsak dismotilitesi, yemeğe fundusun verdiği gevşeme yetersizliği, gastroösefagial reflü ve duodeno gastrik reflü)
6. Vagal nöropati
7. Psikolojik stres
8. Santral sinir sistemi (SSS) rahatsızlıkları
9. Diyet ve çevresel faktörler (bazı kişilerde bazı diyet çeşitleri, sigara, alkol, ilaç alışkanlıkları)
10. Genetik yatkınlık

2.1.8. Fonksiyonel Dispepside Tedavi Yaklaşımları

Hastalar rahatsızlığın tablosu ilerledikçe ve yaşam kaliteleri azaldıkça, tıbbi tedaviyi istemekte ve ihtiyaç duymaktadır. Günümüzde standart bir tedavi bulunmamaktadır. Çoğu aktif tedavi yöntemlerinin plaseboya üstünlüğü sadece % 10- 20 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan plasebonun etkisinin oranı % 40 gibi yüksek değerlerdedir. Böylece kombine tedavinin etkisinin % 40-90 arasında olacağı tahmin edilmektedir. Çeşitli ilaçlar ve alternatif tedavi yöntemleri fonksiyonel dispepsili hastalarda semptomatik yarar sağlamaktadır¹⁰.

2.1.8.1. Genel Öneriler

Fonksiyonel dispepside etyopatogenez açık olmadığı için tedavide büyük güçlükler yaşanmaktadır. Fonksiyonel dispepside plasebo etkinliğinin % 20-60 oranında olduğu unutulmamalıdır. Yeterli delil olmamakla birlikte kahve, sigara, alkol, antiromatizmal ilaçlardan uzak durmanın bazı olgularda iyileşmeye yol açtığı bildirilmektedir. Psikolojik stres, anksiyete, depresyon varsa uygun tedavi için gerekli konsültasyonların yapılması önerilmektedir^{1,10}. Bazı çalışmalarda ise

düşük doz antidepresanlar fonksiyonel dispepsinin tedavisinde tavsiye edilmektedir⁸.

2.1.8.2. Diyet

Hastanın semptomlara neden olduğu ya da ilişkili olabileceğini ifade ettiği yiyecek ve içeceklerden uzak durması önerilmektedir. Sonuç memnuniyet verici ise diyetle uyması söylenmektedir. Acılı, baharatlı ve yağlı yiyeceklerden sakınılması tavsiye edilmektedir. Erken doyma, postprandial dolgunluk, şişkinlik ve bulantı belirgin semptomlar ise az yağlı, günde 6 öğün ve az yenmesinin semptomlarda düzelmeye neden olabileceği bildirilmiştir^{1,18,19}.

2.1.8.3. Fonksiyonel Dispepside Kullanılan İlaçlar

Antiasitler

Dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardır. Fonksiyonel dispepside plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir^{1,7,20,21}.

H₂ reseptör blokerleri

H₂ reseptör antagonistleri dispepside yaygın olarak kullanılmakla beraber, etkinliğini gösteren çalışmaların yanı sıra etkin olmadığını gösteren yayınlar da vardır. Bazı olgularda gerilemeye yol açtığı da bilinmektedir. Özellikle ülserle benzer dispepsi olgularında kullanılabilir. H₂ reseptör antagonistlerinin (ranitidin, famotidin) tolere edilmesi iyi ve yan etkileri azdır^{1,4,6}.

Proton pompa inhibitörleri

Gastroösefagial reflü benzeri dispepsi ve ülser benzer dispepsi olgularında etkinliği görülmektedir. İlk olarak dispepsi tanısı konan hastalarda önemli derecede etkili bulunmuştur. Bunun yanında ülser ve dismotilite benzeri fonksiyonel dispepside etkileri anlamlı derecede avantajlı görülmemiştir^{1,5}.

Bizmut tuzları

Bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat, *H. pylori*'yi eradike etmemekle birlikte bakteriyi suprese etmektedir. Bazı çalışmalar plasebodan daha etkili olduğunu göstermektedir. Ranitidin-bizmut sitrat ise H₂ reseptör antagonisti etkisine ilave olarak bizmut tuzu etkisine de sahiptir. Bu nedenle iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir¹.

Prokinetikler

- Metoklopramid: Dopamin (D₂) reseptör antagonisti ve serotonin (5-HT₃) antagonisti etkisine sahiptir. Bu etkilerinden dolayı antiemetik olarak kullanılmaktadır. Fonksiyonel dispepsinin alt grubu dismotiliteye benzer dispepside yararlanılabilir. Ekstra piramidal yan etkileri ve motor bozukluklara neden olabileceğinden uzun süreli kullanımı önerilmemektedir^{1,10,20}.

- Sisaprid: Serotonin (5-HT₃) reseptör antagonisti olup kolinerjik motor nöronlarından asetilkolin açığa çıkmasını sağlar. Dismotilite benzeri dispepside yararlı sonuçlar bildirilmektedir. Bu ilaç yüksek kan seviyesinde kalpte aritmeye yol açtığından özellikle Q-T uzamasına neden olarak, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşiaritmi ve

senkopa yol açabilir^{1,4,6}. Bu nedenle ülkemizde ve birçok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır.

- Domperidon: Periferik dopamin D₂ antagonistidir. Metoklopramid kan-beyin bariyerini geçtiği halde domperidon geçmez. Domperidon 4. ventriküldeki “sirkumventriküler” organlardaki özellikle postrema bölgesindeki D₂ reseptörlerini bağlar. Ayrıca midede ki D₂ reseptörlerine bağlanmaktadır. Domperidon idiyopatik gastroparezi ve fonksiyonel dispeptik hastalarda semptomlarda iyileşmeye yol açabilmekte ise de mide boşalması üzerine etkisi tartışmalıdır. Domperidon’un gastrik disritmi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Domperidon fonksiyonel dispepside plasebodan daha etkilidir. Domperidon olguların % 5’inden azında plazma prolaktin seviyesini artırarak memede hassasiyete ve galaktoreye neden olmaktadır¹.

Motilin agonistleri

Makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin motilin agonistidir. İdiyopatik ve diyabetik gastroparezide mide boşalma hızını artırır. Eritromisin sinirde, düz adelede motilin reseptör alanlarına etki ederek midenin antrum bölgesinde güçlü kontraksiyonlara neden olmaktadır. Makrolidler ince bağırsak kontraksiyonlarını da artırırlar. Bu nedenle abdominal kramp ve diyareye yol açmaktadırlar¹.

Visseral analjezikler

Kappa agonisti, fedotozin mide hipersensitivitesini azaltmaktadır. Fedotozin’in fonksiyonel dispepside plasebodan daha etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır¹.

Serotonin (5 HT) agonistleri, yemekle ilişkili dispeptik semptomlarda etkili olabilir. Fundus gevşemesi üzerine etkilidir. Sumatriptan ve buspiron gündemdedir^{1,10}.

5 HT₃ antagonisti (Ondansetron), kanser kemoterapisine bağılı ya da postoperatif bulantı ve kusmaya etkilidir. Postrema bölgesi ve midedeki vagal afferentlerdeki 5 HT₃ reseptörlerini bloke eder. Muhtemelen afferent sinyalleri bloke etmektedir^{1,10}.

2.1.8.4. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Çoğunlukla deneysel temele dayanan çeşitli maddeler, bileşikler ve preparatlar fonksiyonel dispepsinin klinik tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı bileşikler plasebo kontrollü klinik çalışmalarda plasebodan anlamlı derecede üstün ve faydalı bulunmuştur¹⁰.

Fitoterapi

Prokinetikler ve proton pompa inhibitörleri düşük klinik etkiye sahiptirler ve maliyeti fazla olan ürünlerdir. Alternatif olarak sunulan fitoterapötikler ise anlamlı derecede faydalı ve çok az yan etkiye sahiptirler. Ayrıca bitkisel ürünlerde çok hedefli tedavi mümkün olmakta, bu da fonksiyonel dispepsinin tedavisinde oldukça fazla fayda sağlamaktadır. Özellikle STW 5 üzerinde yapılan yoğun çalışmalarla bu kesin olarak gösterilmiştir. Bu yüzden son zamanlarda fonksiyonel dispepsinin tedavisinde çok hedefli yaklaşım benimsenmekte ve önerilmektedir. Yapılan farmakolojik çalışmalarla bu etkiler desteklenmektedir¹⁰.

Psikoterapötik tedavi

Medikal ve fitoterapötik yaklaşımların yanı sıra, hipnoterapi, relaksasyon sağlayıcı tedavi (egzersiz gibi) ve bilişsel davranışsal tedavi gibi tedavi seçenekleri önerilmektedir. Deneysel veriler, bu yöntemlerin fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklarda etkili olduğunu

desteklemektedir. Bu yöntemlerin fonksiyonel dispepsideki etkinliğine ait sorular kesin olarak henüz cevaplanmamıştır¹⁰.

2.1.8.5. Dispepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşım

Dispepsi tüm dünya ülkelerinin en önemli sağlık problemlerinden biri olarak güncelliğini devam ettirmektedir. Dispeptik semptomlarla başvuran tüm olguların endoskopik incelemeye tabi tutulması mevcut teknolojik ürünlerle imkansız görülmektedir. Bu nedenle iyi bir anamnez ve mükemmel bir fizik muayeneden sonra olgu değerlendirilerek yaklaşım tespit edilmelidir. Hasta genç, semptomları kronik, alarm faktörleri yoksa ampirik bir tedavi yada *H. pylori* için test yapıp pozitif ise *H. pylori* eradikasyon tedavisi önerilmektedir. *H. pylori* negatif ise semptomlara yönelik tedavi uygun görülmektedir. Her iki grupta da tedaviye cevap yok ya da tedavi sonrası semptomlar tekrarlıyorsa ileri tetkike karar verilmelidir¹. Bununla birlikte fonksiyonel dispepsili hastalarda *H. pylori* eradikasyonu ile tedavi elde etmeye çalışmak hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştır. Tedavinin uzun süreli fayda sağlamamasıda şüphe uyandırmaktadır²².

Hasta yaşlı, semptomlar yeni başlamış ya da alarm faktörleri mevcutsa doğrudan tetkik edilmesi gerekmektedir¹.

Son zamanlarda, hastalığın kronik yapısına bağlı olarak tedavi için fitoterapi ve tamamlayıcı tedavi gibi farklı tedavi yaklaşımları uygulanmakta ve anlamlı derecede fayda sağlamaktadır^{10,23,24}. Bitkisel tedaviler halka daha hoş görünmektedir. Çünkü doğal ve zararsız olduğunun farkındadırlar ve daha ucuz olduğundan tercih edilmesi gittikçe artmaktadır²⁵.

2.2. FONKSİYONEL DİSPEPSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLER

2.2.1. MONOPREPARATLAR

Fonksiyonel dispepsi tedavisinde gerek uçucu yağı, gerekse yaprak, herba, rizom gibi değişik bitki kısımlarının tek olarak kullanıldığı bitkiler monopreparatlar başlığı altında verilmiştir.

2.2.1.1. *MENTHA x PIPERITA* L.

Menthae piperitae folium

Menthae piperitae aetheroleum

Familya: Lamiaceae (Labiatae)

Latince adı: *Mentha x piperita* L.

Türkçe adı: İngiliz nanesi, bahçe nanesi

İngilizce adı: Peppermint, Brandy mint, Lamb mint

Kullanılan kısmı: *Mentha x piperita* yaprakları ve taze, çiçekli toprak üstü kısımlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağı.

Bitkinin yayılışı

Mentha x piperita kültür bitkisidir. Başlıca Bulgaristan, Yunanistan, İspanya ve diğer birkaç Balkan ülkesinde yetiştirilmekte ve ihracatı yapılmaktadır. Az miktarda da Güney Almanya'da yetiştirilmektedir. Kuzey Avrupa ve ABD'den de yaprakların ihracatı yapılmaktadır²⁶. Türkiye'de kültür bitkisi olarak yetiştirilmektedir. Kuzey Batı ve Batı Anadolu'da, sulak ve gölgelik alanlarda yayılış gösterir²⁷.

Botanik özellikleri

Bu tür bir kültür bitkisi olup *M. aquatica* L. ile *M. spicata* (*M. longifolia* x *M. rotundifolia*) L. türlerinin melezidir. 30-90 cm yükseklikte, kuvvetli kokulu, hemen hemen tüysüz, gövde ve dalları genellikle kırmızımtrak renkli, çok yıllık otsu bir bitkidir. Gövde dört köşeli, yapraklar dekusat dizilişli, 3-9 cm uzunlukta, basit, oval biçimli, sivri uçlu, kısa saplı, kenarları dişli, çıplak veya hafif tüylü, üzeri buruşuk ve koyu yeşil renklidir. Çiçekler erguvani renkli olup dalların ucunda birçoğu bir arada toplanmıştır. Tohum vermediği için ancak rizomları ile üretilir²⁷.



A



B

Resim 1: *Mentha x piperita* L. A) genel görünüş, B) Çiçek

Kimyasal Bileşimi

M. piperita çok karakteristik, güçlü aromatik, hızla penetre olan koku ve tattadır¹¹.

M. piperita yaprakları % 1-3 oranında uçucu yağ taşır. Ayrıca flavonoidler (luteolin ve glikozitleri, rutin, hesperidin, eriositrin ve genellikle oksijenli flavonlar), fenolik asitler (rosmarinik asit ve türevleri) ve daha az miktarda triterpenik bileşikler içerir^{11,26,28}.

M. piperita uçucu yağının ana bileşeni (+)-mentol (% 35-55)'dür. Az miktarda stereoizomerleri olan (+)-neomentol (% 3) ve (+)-izomentol (% 3), bunun yanında menton (% 10-35) içerir. Uçucu yağın 100'ün üzerinde bileşen taşıdığı, bunların çoğunun monoterpen, daha az miktarının ise seskiterpen (başlıca viridiflorol) olduğu belirlenmiştir^{26,28}.

Avrupa Farmakopesine göre *M. piperita* uçucu yağı, % 35-55 (-)-mentol, % 14-32 menton, % 1.5-10 izomenton, % 2.8-10 mentil asetat, % 1-9 mentofuran, % 3.5-14 sineol, % 1-5 limonen, % 4'ten fazla olmayacak şekilde pulegon ve % 1'den az karvon içermelidir. Ayrıca sineol içeriğinin limonen'e oranı 2 katından fazla olmalıdır²⁹.

Etki ve Kullanılışı

Peppermint (*Mentha x piperita*) ve diğer *Mentha* türlerinin ilaç olarak kullanımlarına ait veriler eski Yunan ve Roma zamanına kadar uzanmaktadır. *M. piperita* yağı spazmolitik, karminatif ve kolagog etkilere sahiptir. Bu etkilerinden dolayı *M. piperita* yaprakları ve *M. piperita* uçucu yağı çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Tablo 1)^{26,28,30}.

M. piperita yaprakları çay veya tentürü halinde, dahili olarak gastrointestinal sistem şikayetlerinin (dispeptik şikayetler, gastrit) giderilmesinde kullanılmaktadır^{11,26}.

Taze ve çiçekli toprak üstü kısımlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağından gastrointestinal sistem şikayetlerinin (dispeptik şikayetler, irritabl barsak sendromu) giderilmesinde faydalanılmaktadır. Konsantre *M. piperita* emülsiyonu (% 2 v/v *M. piperita* uçucu yağı) yetişkin ve çocuklarda kolik ve gastrointestinal krampların giderilmesinde kullanılır^{11,28,30}. Ayrıca *M. piperita* yağı, kolonoskopide enema yolu ile verilerek kolon spazmını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır³¹⁻³³.

Ayrıca, uçucu yağ üst solunum yolu hastalıklarında ve özellikle öksürükte inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Uçucu yağın haricen gerilim tipi baş ağrısında da etkinliği gösterilmiştir^{11,28,30}. Mentol dekonjestan etkisinden dolayı inhalasyon yolu ile solunum sistemi rahatsızlıklarında kullanılmaktadır¹¹.

Farmakolojik Özellikleri

M. piperita yağı, barsak kaslarında spazmolitik etkilidir. *M. piperita* yağının, *in vitro* deneylerde insan ve hayvan dokularında Ca^{++} kanallarını bloke ederek bu etkiyi gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Spazmolitik etki, izole tavşan ve kedi ileum segmentlerinde spontan kontraksiyonların şiddet ve sayısını azalttığı tespit edilerek gösterilmiştir³⁴⁻³⁶. *M. piperita* yağının spazmolitik etkisini Ca^{++} 'un hücre içine alımını azaltarak ta (Ca^{++} antagonisti etki) gösterebileceği bildirilmiştir³⁷.

M. piperita yağının ösefagus alt sfinkterini gevşettiği, bundan dolayı gastroösefagial reflüye neden olabileceği bildirilmiştir³⁸. Bu etkiyi

önlemek için enterik kaplı *M. piperita* yağı formülasyonları geliştirilmiştir. Bu kapsüller üst gastrointestinal sistemden metabolize olmadan alt gastrointestinal sisteme geçerler³⁰. Bu yüzden, irritabl barsak sendromu (İBS) ve ülserle ilgili olmayan dispepsilerin tedavisinde enterik kaplı *M. piperita* yağı kapsülleri sıklıkla kullanılmaktadır^{39,40}.

Tablo 1: *M. piperita* yağı ile ilgili genel bilgiler

Etkinlik	İBS’de, ülsersiz dispepsi’de, gastrointestinal spazmı azaltmada, gerilim tipi baş ağrısında etkili
Yan etkiler	Genel olarak; alerjik reaksiyonlar, göğüs arkasında yanma, perianal yanma, bulantı, kusma, bulanık görme Nadir olarak; intersitisyel nefrit, akut renal yetmezlik
Etkileşimler	Sitokrom P450 1A2 sistemini inhibe eder.
Kontrendikasyonlar	Hiatal herni, ciddi gastroözefageal reflü ve safra kesesi hastalıklarında (kolesistit ve kolelityazis) kullanılmamalı, hamilelik ve laktasyonda yeterli veri olmadığı için kullanılmamalı
Dozaj	Yetişkinlerde; 0.2-0.4 ml nane yağı, günde üç kez 8 yaşından büyük çocuklarda; 0.1-0.2 ml nane yağı, günde üç kez

Klinik çalışmalar

Asao ve arkadaşlarının 2003’de yaptığı bir çalışmada, baryum lavmanı uygulanacak 383 hastada oluşacak kolon spazmına karşı 105 hastaya Buscopan®, 91 hastaya baryumda çözünmüş *M. piperita* yağı, 90 hastaya lavman tüpünde bulunan *M. piperita* yağı verilirken, 97 hastaya herhangi bir spazmolitik ilaç verilmemiştir. *M. piperita* yağı ve Buscopan®

verilen gruplarda çok belirgin bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Baryum solüsyonu ile karıştırılan *M. piperita* yağının kolon spazmının giderilmesinde etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir³¹.

M. piperita yağı kolonoskopi uygulanan 20 hastaya kolon içerisine enjekte edilmiş ve 30 saniye içerisinde kolon spazmını giderdiği bildirilmiştir³². Diğer bir çalışmada, 50 ml % 0.9 sodyum klorür, süspansiyon ajanı olarak % 0.01 polisorbit ve 0.2 ml *M. piperita* yağı içeren preparasyon, 6 kişiye kolon içerisine verildiğinde, kolon spazmını 2 dakika içerisinde rahatlattığı ve etki süresinin 12 dakika boyunca devam ettiği bildirilmiştir³³.

İrritabl barsak sendromu semptomları olan 110 hastanın katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, bir gruba enterik kaplı *M. piperita* yağı kapsülleri (0.2 ml), diğer grubada plasebo bir ay boyunca günde 3-4 kez, yemeklerden 15-30 dakika önce verilmiştir. *M. piperita* yağı grubundan 52 hasta, plasebo grubundan 49 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir. *M. piperita* yağı alan grupta abdominal ağrının % 79, abdominal distansiyonun % 83, şişkinliğin % 83, flatulansın (gaz şikayeti) % 79 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, *M. piperita* yağı verilen grupta belirgin bir iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir ($p<0.05$)⁴¹.

İrritabl barsak sendromu tanısı alan 50 hastanın katıldığı açık, çok merkezli çalışmada, enterik kaplı *M. piperita* yağı kapsülleri (0.2 ml) günde 3 kez, yemeklerden 30 dakika önce hastalara verilmiştir. 4 haftanın sonunda semptomlarda önemli derecede azalma olduğu bildirilmiştir ($p<0.005$). Çalışmada toksik etki belirtilmezken, çok az yan etki bildirilmiş olup onlarında önemli olmadığı izlenmiştir⁴².

İrritabl barsak sendromu olan 42 çocuk üzerinde yapılan araştırmada, 2 hafta boyunca 187 mg *M. piperita* yağı içeren enterik kaplı kapsüller, çocukların vücut ağırlıkları gözönüne alınarak günde 3 veya 6 kapsül şeklinde verilmiştir. İkinci haftanın sonunda *M. piperita* yağı alan grubun % 76'sı semptomlarda azalma olduğunu bildirmiştir⁴³.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

M. piperita yağının önerilen dozlarda tolerabilitesinin oldukça iyi olduğu, yüksek dozlarda yan etkilerinin önemli olabileceği bildirilmiştir (Tablo 1)³⁰.

M. piperita yağı pek çok uçucu yağın olduğu gibi toksik olabileceği, aşırı yüksek dozlarda intersitisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliğine bağlı olarak letal etki görülebileceği bildirilmiştir⁴⁴. Koloretik etkisinden dolayı, kolesistit ve koletityazisli hastalarda doktor kontrolünde kullanılması tavsiye edilmektedir^{38,45}. *M. piperita* yağı hiatal hernisi ve ileri derecede gastroösefageal reflüsü olan hastalarda da kontrendikedir. Çünkü ösefagus alt sfinkterini etkileyerek semptomların şiddetlenmesine neden olabildiği bildirilmiştir^{30,38}.

Hamilelik ve laktasyon döneminde *M. piperita* yağının kullanımıyla ilgili veriler yetersiz olduğundan kullanılmamalıdır. *M. piperita* yağı infantlarda ve küçük çocuklarda dahili olarak veya yüz ve yüze yakın bölgelerde kullanılmamalıdır, çünkü bronkospazm, dil spazmı ve hatta respiratuvar arreste neden olabilme potansiyeli vardır^{38,45}. Bununla birlikte *M. piperita*'nın topikal preparatları ve çayları hamilelikte, emzirme döneminde ve küçük çocuklarda güvenlidir³⁰.

Klinik çalışmalarda allerjik reaksiyonlar, göğüs yanması, perianal yanma⁴⁶, bulanık görme, bulantı ve kusma gibi genel yan etkiler

bildirilmiştir⁴⁷. *M. piperita* yağı ve yapraklarının sitokrom P450 1A2 sistemini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, fazla miktarlarda *M. piperita* yaprağı ve yağı tüketiminin, haloperidol (Haldol®), siklosporin (Sandimmune®) ve amitriptilin gibi ilaçların serum seviyelerini yükseltebileceği bildirilmiştir⁴⁸. *M. piperita* yağının klinik çalışmalarda simvastatin (Zocor®) ve felodipin (Plendil®) serum seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir⁴⁹.

Toksisite çalışmaları

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kronik toksisiteye rastlanmamıştır. İnsanlar üzerinde böyle bir çalışma yoktur⁵⁰. Akut toksisite çalışmalarında, yapılan bir çalışmada beyinciğin beyaz özünde histopatolojik değişimler gözlenmiştir⁵¹. Subkronik toksisite için yapılan çalışmada, beyincikte kistik oluşumlara benzer histopatolojik değişimler izlenmiştir⁵².

Mentol içeren preparatların aşırı inhalasyonu, geri dönüşümlü bulantı, anoreksi, kardiyak problemler ve santral sinir sistemi (SSS) problemlerine neden olabilir²⁸.

Dozaj

Dispeptik şikayetlerde 0.02-0.08 ml (1-4 damla) günde 3 kez dilüe sulu preparatları halinde veya şekere damlatarak kullanılmaktadır²⁸. Dispeptik şikayetler için *M. piperita* yağı genellikle *C. carvi* yağı (caraway oil) ile kombine halde önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda 90 mg *M. piperita* yağı ve 50 mg *C. carvi* yağı içeren kombinasyonlar kullanılmaktadır³⁰.

İrritabl barsak sendromu için 0.2 ile 0.4 ml arasında *M. piperita* yağı içeren enterik kaplı kapsüllerden günde üç kere verilmesi önerilmektedir. 45 kg'dan az çocuklarda 0.1 ml günde üç kere verilmelidir⁴¹.

Preparatları

Türkiye:

Colpermin

Dünya:

Colpermin, Mintec, China-OI, Japomin, Carminetum, Chiana, Mentacur, SX Mentha, Wildkrauterol special K, Carmint, Mintoil.

2.2.1.2. CYNARA SCOLYMUS L.

Cynarae folium

Familya: Asteraceae

Latince adı: *Cynara scolymus* L.

Türkçe adı: Enginar

İngilizce adı: Artichoke, Globe artichoke

Kullanılan kısmı: Yaprakları

Bitkinin yayılışı

Sebze olarak tüketildiği için kültürü yapılan çok yıllık otsu bir bitkidir. Ülkemizde de bol miktarda yetiştirilmektedir²⁷.

Botanik özellikleri

Bu tür 50-100 cm boyunda, çok yıllık otsu bir bitkidir. Yaprakları büyük, derin loblu, lobların ucu batıcıdır. Kapitulumları büyük, çiçeklerin hepsi tüpsü ve mavi-mor renklidir. Yassı, tabla şeklindeki reseptakulumda, çiçeklerin arasında bol miktarda uzun tüy bulunur. Sebze olarak yenilen kısımları reseptakulum ile körpe braktelerin etli olan tabanlarıdır⁵³.



A



B

Resim 2: *Cynara scolymus* L. A) genel görünüş, B) Çiçek

Kimyasal bileşimi

% 0.5-6 Seskiterpen laktonlar (totalin % 40-80'i sinaropikrin)

Kafeik asit türevleri; başlıca klorojenik asit (3-kafeoilkinik asit), sinarin (1,3-dikafeoilkinik asit) ve diğer dikafeoil kinik asit türevleri

Flavonoitler; başlıca luteolin türevleri, örn. sinarozit (luteolin-7-glukozit) ve skolimoit (luteolin-7-rutinoit)

Az miktarlarda da çeşitli alifatik asitler (laktik, glisolik ve malik asit) ve kafeik asit içermektedir^{28,54}.

Etki ve kullanılışı

C. scolymus yaprakları, uzun zamandır geleneksel olarak dispeptik şikayetlerde kullanılmaktadır. Karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı da bilinmektedir. Komisyon E monograflarında da yaprak ekstresinin dispeptik şikayetlerde endike olduğu belirtilmiştir^{44,45}.

Farmakolojik özellikleri

C. scolymus yaprak ekstresinin, koloretik (safra akışını artırıcı ve kolaylaştırıcı)⁵⁵, hepatoprotektif⁵⁶, lipit düşürücü⁵⁷, antioksidan ve antispazmodik⁵⁸⁻⁶⁰ etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Taze *C. scolymus*' un sıkılmış gövde suyu, koloretik etkisi izole sıçan karaciğerinde gösterilmiştir. Safra akışını, verildikten 10 ve 20 dakika sonra ölçüldüğünde % 150 ve % 125 oranında artırdığı gözlenmiştir. Bu etki doza bağımlı değildir. Safra asit üretimini değiştirmediği görülmüştür⁶¹.

In vitro bir çalışmada, hepatosit hücre kültürlerindeki safra kanaliküllerinde safra sekresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Kültürlerde litokolat ile indüklenen kolestatik etkinin, *C. scolymus* yaprak ekstresiyle inhibe edildiği tespit edilmiştir⁶².

Klinik çalışmalar

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, koloretik etkisi değerlendirilmiştir. 1.92 g standardize *C. scolymus* yaprak ekstresi intraduodenal verildikten 30 ve 60 dakika sonra safra akışındaki artışa bakıldığında, artış 30. dakikada % 127 ve 60. dakikada % 152 olarak

bulunmuştur. 90. dakikada % 94 olduğu, 120 ve 150 dakika sonra hala önemli derecede yüksek olduğu izlenmiştir. Özellikle safra sekresyonundaki disfonksiyondan şüphelenilen hastalarda, dispeptik şikayetlerin tedavi edilmesinde *C. scolymus* yaprak ekstresinin yararlı olduğu gösterilmiştir⁵⁵.

Yaprak ekstresinin koloretik etkisine ilaveten, antiemetik ve spazmolitik etkisinin olduğu da saptanmıştır. Bu çalışmalardan birisinde, 553 dispeptik hastaya günde 3-6 kapsül (her kapsül 320 mg *C. scolymus* yaprak ekstresi içerir), 6 hafta boyunca verilmiştir. Tedaviden sonra tüm semptomlarda % 71 oranında iyileşme görülmüştür. Meteorizmde % 66, abdominal ağrıda % 76, bulantıda % 82 ve kusmada % 88 düzeyinde iyileşme tespit edilmiştir⁶³. 6 aylık bir çalışmada ise, 203 hastaya günde 3-6 kapsül *C. scolymus* yaprak ekstresi (her kapsülde 320 mg) verilmiştir. Tüm şikayetlerin % 66'sında iyileşme görülmüştür. Kusmada % 84, abdominal ağrıda % 78, bulantıda % 76, gazda % 70 ve meteorizmde % 69 oranında iyileşme görülmüştür. Bu çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiştir⁶⁴.

Başka bir çalışmada ise, dispepsi semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmede *C. scolymus* yaprak ekstralarının düşük dozdaki etkisi incelenmiştir. Bu çalışma farklı dozların verildiği bir çalışmadır ve iyileşme kişilerin kendi bildirimleriyle değerlendirilmiştir. Dispepsi şikayetinden yakınan ama genel olarak sağlıklı 516 kişi seçilmiştir. 2 ay süren çalışmada, rastgele bölünen gönüllülere günlük 320 ve 640 mg yaprak ekstresi verilmiştir. 231 kişiye 320 mg (1 kapsül), 223 kişiye 640 mg (2 kapsül) *C. scolymus* yaprak ekstresi verilmiştir. 2 aylık tedaviden sonra, her iki grupta, semptomlarda önemli derecede iyileşme gözlenmiştir. Her iki grupta, tüm dispepsi şikayetleri yanında, ağrı ve rahatsızlık hissinde % 40'lık azalma tespit edilmiştir. Diğer semptomlardan ağız kokusunda % 30, bulantı, kusma, üst abdomende yanma hissi ve

krampda % 50 ve daha fazla azalma izlenmiştir. İki dozaj grubu arasında semptomların iyileşmesi açısından farklılık bulunmamıştır. Başlangıçta iki grubun dispepsi skorları benzer iken, günde 1 kapsül verilen kişilerde yaşam kalitesi çok daha iyi olarak belirtilmiştir. Özellikle günlük aktiviteleri daha az etkilemesi ve uyku düzenini bozmaması açısından iyi değerlendirilmiştir. Genel olarak, sağlıklı yaşam kalitesinde her iki grupta da önemli derecede iyileşme izlenmiştir. Fakat anksiyete durumlarında, yüksek dozaj grubunda büyük ölçüde rahatlama gözlenmiştir. Bu çalışmada ciddi yan etki görülmemiştir. 2 kişi kabızlık, 2 kişi yumuşak dışkı ve 1 kişide de gaz artışı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile dispepsi kaynaklı şikayetlerden başka, yaşam kalitesi ve anksiyeteyi azaltmada *C. scolymus* yaprak ekstresinin umut verici olduğu gösterilmiştir⁶⁵.

Akut veya tekrarlayıcı fonksiyonel dispepsili, üst abdomende rahatsızlık hissi olan, 18-75 yaş arası 247 hastanın katıldığı diğer bir klinik çalışma, prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup karşılaştırmalı, yaprak ekstresi ve plasebonun verildiği 6 haftalık bir çalışmadır. Çalışmada kişilere 320 mg *C. scolymus* yaprak ekstresi LI 220 (Hepar SL® fort) ve plasebo verilmiştir. Günde 3 kez plasebo ve 2 kapsül (her kapsülde 320 mg) bitki ekstresi hastalara verilmiştir. Bu doz Komisyon E monograflarında *Cynarae folium* için önerilen dozdur. Ekstre verilen grupta tedaviye başladıktan bir hafta sonra olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Temel dispeptik semptomlar olan dolgunluk, gaz, erken tokluk, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı değerlendirilmiştir. 6 haftalık tedavi boyunca tüm semptomlarda iyileşme gözlenmiştir. Ekstre verilen hastalarda iyileşme, plaseboya göre daha fazla bulunmuştur. Yaprak ekstresi verilen grupta özellikle dolgunluk, erken tokluk ve gaz şikayetlerinde rahatlamanın daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ağrı, bulantı ve kusmadaki iyileşmede, önemli derecede fark tespit edilmemiştir. Ekstre verilen hastalarda yaşam kalitesinde iyileşmenin daha fazla olduğu gözlenmiştir. *C. scolymus* yaprak ekstresi verilen grupta 29 hastada 45

yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkiler laboratuvar ve vital bulguları değiştirmeyen, hafif yan etkiler olarak gözlenmiştir. Tolerabilite iyi ve çok iyi şeklinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ekstre ve plasebo arasındaki genel cevap farklılığı % 15'e yaklaşmıştır⁶⁶. Tedavi edici etkideki bu kazanç, kimyasal tedavilerle yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzemektedir⁶.

İrritabl barsak sendromu olan hastalar bu çalışmaya alınmamasına rağmen, iritabl barsak sendromu şikayetlerinde de iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir⁶⁶. *C. scolymus* yaprak ekstresinin bu hastalığa faydalı olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir¹¹.

C. scolymus yaprak ekstresinin (LI 220) gözlemsel verilerinde, 1300'den fazla hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların semptomlarında da belirgin bir iyileşme gözlenmiştir^{64,65}.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Safra sistemi tıkanıklığı ve *C. scolymus* ile diğer Compositae familyası bitkilerine allerjisi olanlarda, *C. scolymus* veya diğer bitkilerle olan karışımlarının kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir^{26,28,45}. Kolesterol düşürücü ilaçlarla verildiğinde bu ilaçların etkilerini arttırabileceği bildirilmiştir²⁶. Yan etkileri açısından değerlendirildiğinde güvenilir olduğu bildirilmiştir²⁸.

Dozaj

Komisyon E monografında *C. scolymus* yaprak ekstresi, dispeptik şikayetler için günde ortalama 6 g kuru drog şeklinde önerilmektedir⁴⁴.

Yetişkinlerde ve yaşlılarda; 5-10 g kuru yapraktan hazırlanan infüzyon veya kuru sulu ekstreleri halinde önerilmektedir.

4 yaşından büyük çocuklarda; yaşa ve ağırlığa göre yetişkin dozu önerilmektedir²⁸.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Cynarix, Hepar-POS, Heparstad, Regulin, Chophytol, Heparanephrol, aar gamma N, Ardeycholan, Cynacur, Cynafol, Cynalip duo, Cynarix N, Hepar SL.

2.2.1.3. ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE

Zingiberis rhizoma

Familya adı: Zingiberaceae

Latince adı: *Zingiber officinale* Roscoe

Türkçe adı: Zencefil

İngilizce adı: Ginger

Kullanılan kısmı: Rizomları

Bitkinin yayılışı

Vatanı Güney Asya olmakla beraber birçok tropikal ülkede (Hindistan, Güney Asya adaları, Batı Afrika, Nijerya, Tayvan ve Jamaika) kültürü yapılmaktadır. Çeşitli ticari varyeteleri vardır. En iyi kalite drog Jamaika'dan, iyi kalite drog ise Bengal ve Avustralya'dan elde edilen droglardır²⁶. Süs bitkisi olarak yetiştirilir²⁷.

Botanik özellikleri

Çok yıllık, boyu 1.50 m'ye kadar ulaşabilen otsu tropikal bir bitkidir. Toprak altında digitat olarak dallanmış rizomları bulunur. Yaprakları linear-lanseolat, 5-30 cm uzunluğunda ve 8-20 mm genişliğinde, alternan, yüzeyi düz, soluk yeşildir. Sarımsı mor çiçeklerden oluşan çomak şeklindeki spikanın altında yeşilimsi sarı brakteler vardır. Meyva küçük arilluslu tohumlu bir kapsüldür. Yassı parçalardan oluşan rizomların kabukları soyulabilir, karakteristik ve aromatik kokuya, keskin ve baharatlı bir tada sahiptir²⁶.



Resim 3: *Zingiber officinale* Roscoe genel görünüş



Resim 4: *Zingiber officinale* Roscoe rizomu

Kimyasal bileşimi

% 5–8 oranında oleorezin taşır. % 3 oranında uçucu yağ, oleorezinlerin % 20-25'ini oluşturur. Uçucu yağın ana bileşenleri kamfen, β -fellandren, 1,8-sineol, geranial ve neral'dir.

Monoterpen olarak limonen, mirsen, α -pinen, borneol, sitronellol, geraniol, geranil asetat ve linalol gibi bileşikler bulunur.

Bunların dışında seskiterpenlerden (% 30-70), β -bisabolen, (-)-zingiberen, (+)-*ar*-kurkumen, (-)- β -seskifellandren içermektedir.

Oleorezinlerin % 25'ini oluşturan acı bileşikler; gingeroller, şogaoller ve ilgili fenolik keton türevlerinden oluşur. Ana aromanın zingiberol'den dolayı olduğu belirlenmiştir⁶⁷.

Diğer bileşikler; diarilheptenonlar, diterpenlaktonlar, galanolakton (bazı türlerde), 6-gingesülfonik asit ve monoaçildigalaktozil gliseroller ile nişasta ve müsilajdır^{27,28,68}.

Etki ve kullanılışı

Z. officinale, eski zamanlardan beri baharat olarak bilinmektedir. Mutfakta kullanımı 13. yy'da başlamıştır. Baharat olarak kullanımı dışında fasulye gibi yemeklerin yaptığı gaz, şişkinlik gibi etkileri azaltmak amacıyla bu yemeklerle ve sebzelerle kullanılmıştır⁶⁹. *Z. officinale*, daha çok gastrointestinal bozukluklarda, laksatif, salya artırıcı, gastrik boşalmayı hızlandırıcı, iştah açıcı, antiemetik, antidispeptik, antidiyareyik ve kolik giderici olarak kullanılmıştır^{50,67,69-71}.

Antiemetik etkisinden dolayı araç tutmasında, ameliyat sonrası ve hamilelikte görülen bulantı ve kusmalarda kullanılmaktadır⁶⁸.

Ayrıca antiinflamatuvar etkilerinden dolayı soğuk algınlığı ve grip, migren ağrılarında, romatizma ve kas hastalıklarında

kullanılmaktadır. Narkotik antagonist etkilerinden dolayı da önerilmektedir⁷².

Rizomların özelliğine göre endikasyonlar farklılık göstermektedir. Taze rizomlar kusma, öksürük, abdominal distansiyon ve iştahsızlıkta, kuru veya işlenmiş rizomlar abdominal ağrı, lumbalji ve diyarede endikedir¹¹.

Farmakolojik özellikleri

Farmakolojik aktiviteleri üzerinde yapılan geniş çalışmalarda, *Z. officinale*'nin antiemetik, karminatif, antiinflamatuvar, antikanserojenik, anksiyolitik, antipiretik, antimikrobiyal, hipoglisemik, antimigren, antişistozomal, antioksidan, hepatoprotektif¹¹, diüretik, hipokolesterolemik^{73,74}, antihipertansif⁷⁵, antitrombotik ve kardiovasküler etkileri gösterilmiştir^{76,77}. Bazı çalışmalar hem hayvan^{67,78} hem de insanlarda^{79,80} yürütülmüştür. Gastrik motilite üzerindeki etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiştir^{81,82}.

In vitro bir çalışmada, asetilkolin veya elektriksel stimülasyon (EFS) ile indüklenen izole sıçan ileumundaki kontraksiyonlara *Z. officinale*'nin etkisi değerlendirilmiştir. *Z. officinale* (0.01–1000 µg/ml) EFS ve asetilkolin ile indüklenen kontraksiyonların her ikisini de inhibe etmiştir. EFS ile indüklenen kontraksiyonlara inhibitör etkisi daha potenttir ki bu etkisini sindirim sistemi nöronlarından asetilkolin salınımına neden olarak yapmaktadır. *Z. officinale*'nin EFS ile indüklenmiş kontraksiyonlardaki inhibitör etkisi, vanilloid reseptör antagonisti kapsazepin (10^{-5} M) ile azaltılmıştır. Fakat α_2 -adrenerjik antagonist yohimbin (10^{-7} M), CB₁ reseptör antagonisti SR141716A (10^{-6} M), opioid antagonisti naloksan (10^{-6} M), nitrik oksit (NO) sentaz inhibitörü L-NAME (3×10^{-4} M) ile etkilenmemiştir⁸³.

Z. officinale ekstresinin (Zo.Cr) prokinetik aktivitesi, farelerde yapılan bir çalışmayla incelenmiştir. İzole sıçan ve fare mide funduslarında, atropine duyarlı kolinerjik reseptörler üzerinden spazmojenik etki göstermiştir. Spazmojenik etkiyi, otonomik ganglion seviyesinde değil, muskarinik reseptörler üzerinden gösterdiği bildirilmiştir. Muskarinik reseptörler insan sirküler ve longitudinal kolon düz kaslarının kontraksiyonlarında ve özellikle gastrointestinal düz kas tonusunda önemlidir. Bu reseptörler sirküler ve longitudinal kaslar, ösafagus, mide, ileum ve kolondaki myenterik pleksuslardadır. Peristaltismin yönünü ve şiddetini koruyucu özelliktedirler⁶⁷.

Z. officinale ekstresi, barsak segmentleri üzerinde stimulan etki göstermemiş, sadece spazmolitik etki göstermiştir. Bu spazmolitik etkinin, Ca^{++} kanal blokajına bağlı olup olmadığını görmek içinde, dokulara yüksek potasyum verilmiştir. Böylece voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarını açarak, ekstrasellüler Ca^{++} 'un sitozole girişi sağlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri bu kontraksiyonları bloke etmiştir. *Z. officinale*, doz bağımlı olarak bu kontraksiyonları kalsiyum kanal blokerleri gibi gevşetmiştir. Kalsiyum kanal blokeri olan verapamil'e benzer etkiyle Ca^{++} eğrisini sağa kaydırmıştır. *Z. officinale* ekstresinin, Ca^{++} antagonizmasıyla inhibitör etki gösterdiği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir^{67,83}.

Z. officinale'nin hem spazmojenik (kolinerjik) hem de spazmolitik (kalsiyum antagonisti) etkilerinin beraber bulunduğu gösterilmiştir. Bir kolinerjik agonist ve barsak stimulanı olan karbakol gibi *Z. officinale*'nin prokinetik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Barsak üzerine olan bu aktivitesi atropin'e duyarlı bulunmuştur. Bu da *Z. officinale*'nin prokinetik ve gevşetici etkileriyle, gastrointestinal rahatsızlıklarda bilimsel olarak kullanımına olanak sağlamıştır. *Z. officinale*'nin laksatif, prokinetik ve dijestif olarak kullanılmasına yönelik

bilgilerde, bu çalışmanın bulguları ile paralel bulunmuştur. Ayrıca antikolinergik, antihistaminik ve antiserotonergik olduğu da bildirilmiştir⁶⁷.

Z. officinale'nin aseton ekstresi (75 mg/kg), 6-şogaol (2.5 mg/kg), 6,8-gingerol veya 10-gingerol'ün farelere oral uygulanmasıyla gastrointestinal motilitenin arttığı gözlenmiştir. Bu aktivite metoklopramid (10 mg/kg) ve domperidon aktivitesi ile kıyaslanabilir derecede veya daha azdır. Bu etkisi; 6,8-gingerol veya 10-gingerol'ün antiserotonergik aktivitelerinden kaynaklanmaktadır⁷⁸.

Ayrıca gastrik motiliteyi arttırdığı, kusma ve hazımsızlığı önleme ve azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir⁸⁴.

Z. officinale kökünün uçucu yağ içeren aseton ekstresi sıçanlara intraduodenal olarak uygulandığında 3 saat sonra safra salgısının arttığı gözlenmiş ve aktif bileşenler olarak 6,8-gingerol veya 10-gingerol tanımlanmıştır. Sulu ekstrenin inaktif olduğu görülmüştür⁸⁵.

Klinik çalışmalar

Çift kör, randomize ve plasebo kontrolü olmayan bir çalışmada, *Z. officinale*'nin taşıt tutması üzerine etkisine, bu alanda kullanılmakta olan 6 ilaçla (skopolamin, dimenhidrinat ile kafein, siklizin, sinnarizin, sinnarizin ile domperidon, meklozin ile kafein) karşılaştırmalı olarak bakılmıştır. 1489 vaka üzerinde, deniz tutmasının önlenmesi amacıyla, yolculuktan 2 saat önce 500 mg *Z. officinale* verilmiş ve yolculuk esnasında 6 saat boyunca semptom görülmemiştir. Böylece zencefil'in test edilen diğer antiemetik ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir⁸⁶.

27 hamile üzerinde yapılan çift kör çapraz bir çalışmada, *Z. officinale* tozunun (250 mg, 4 kez/gün) oral alımının, hamilelikteki hiperemesis gravidarum'un belirtilerinin iyileştirilmesinde plaseboda daha fazla etkili olduğu görülmüştür⁸⁷.

Jinekolojik operasyon sonrası bulantı ve kusma şikayetleri olan 60 bayan ile yapılan çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada, *Z. officinale*'nin etkisi metoklopramid ve plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. Etkisinin metoklopramide benzer, plaseboda çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁸⁸.

Gene jinekolojik operasyon sonrası 120 bayan hasta ile yapılan çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 1 g toz drog ile 10 mg metoklopramid ayrı ayrı gruplara verilmiştir. *Z. officinale*'nin etkisinin plasebo grubundan daha iyi olduğu görülmüştür⁵⁰.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Terapötik dozlarda herhangi bir yan etkisi gözlenmemiştir. 6 g drogun alınması sonucunda gastrik sistem yüzey epitel hücrelerinde hasara neden olabileceği bildirilmiştir. Ciddi doz aşımında santral sinir sisteminde'de depresyon ve kardiyak aritmilere yol açabileceği rapor edilmiştir. Varfarin ile etkileşmediği bulunmuş olmakla birlikte, antitrombotik etkiye sahip olması nedeniyle antikoagülan kullanan ya da kanamaya bağlı rahatsızlığı olan kişilerde yüksek dozda kullanımından kaçınılmalıdır. Kolagog etkisi de olduğu için safra taşı olanlarda doktor tavsiyesi ile kullanılması önerilir. Duyarlı hastalarda allerjiye neden olabilir. Sülfaguanidin'in absorpsiyonunu artırıcı etkisi olduğundan bu ilaçla kullanımında dikkatli olunmalıdır^{28,50,68}.

Dozaj

6 yaş üstü çocuklar ve yetişkinlerde kapsül ya da toz drog olarak:

Antiemetik etki için; 0.5-2 g/gün, tek veya bölünmüş dozlar halinde 2-4 defa/gün

Dispepside; 2-4 g/gün oral olarak alınması önerilmektedir^{50,72}.

Preparatları

Türkiye:

Ginger

Dünya:

Travacalm Natural, Travellers, Zintona, Graval Natural Source.

2.2.1.4. ASPARAGUS RACEMOSUS WILLD.

Familya adı: Liliaceae

Latince adı: *Asparagus racemosus* Willd.

Türkçe adı: -

İngilizce adı: -

Kullanılan kısmı: Kökleri

Bitkinin yayılışı

Hindistan'da yaygındır. Hindistan'ın tropik ve subtropik bölgelerinde 1500 m yükseklikte yetişen bir bitkidir^{89,90}.

Botanik özellikleri

Bitki dikenli, kısa çalı şeklinde, etli tuberli pek çok kök (30-100 cm uzunluğunda, 1-2 cm kalınlığında) taşıyan kısa depo köklere sahiptir. Köklerin dış kısmı gümüşü beyaz, iç kısmı ise beyaz renktedir. Gövdesi tırmanıcı, grimsi beyaz veya kahverengi renkte küçük dikenler taşımaktadır. Şubat-mart aylarında çiçek açar ve kokuludur. Nisan sonu kırmızı meyvalar verir^{89,90}.

Kimyasal bileşimi

Temel aktif bileşeni olan steroidal saponinler (shatavarinler I-IV) köklerde dir. Çiçek ve meyvalarında hiperozit, rutin ve kersetin bulunmaktadır. Yapraklarında diosgenin ve kersetin 3-glukuronit bulunmuştur⁸⁹. *Asparagus racemosus*'un doğal olarak yetişen fertlerinde ve *in vitro* kültürlerinde sarsasapogenin bulunduğu bildirilmiştir^{91,92}. *A. racemosus*'tan yeni bir antioksidan bileşik olarak rasemofuran izole

edilmiştir⁹³. Ayrıca köklerinde izoflavonların bulunduğu bildirilmiştir⁸⁹. Bitkide ayrıca antioksidan aktiviteye sahip asparagamin adı verilen polisiklik bir alkaloid belirlenmiştir⁹⁴. Köklerin etanollü ekstresinde fenantren türevi rasemosol izole edilmiştir⁹⁵. Odunsu köklerde sarsapogenin ve kemferol bulunduğu bildirilmiştir⁹⁶. Ayrıca *A. racemosus*'ta fitoektisteroidlerin varlığı belirlenmiştir⁹⁷.



Resim 5: *Asparagus racemosus* Willd. çiçek



Resim 6: *Asparagus racemosus* Willd. kök

Etki ve kullanılışı

A. racemosus'un köklerinin Hindistan ve İngiliz farmakopelerinde, Ayurveda, Unani ve Siddha gibi geleneksel sistemlerde tıbbi kullanımı rapor edilmiştir. İçeriğindeki steroidal saponinlerden dolayı *A. racemosus* tıbbi açıdan çok büyük öneme sahiptir. Hindistan'da 22 *Asparagus* türünün yetiştiği bildirilmiştir ve bunlardan tedavide en çok kullanılanı *A. racemosus*'dur. Hindistan'da "Satavari, Satawar veya Satmuli" adıyla bilinmektedir^{89,90}.

Ayurveda sisteminde adaptojenik etkisinden dolayı strese karşı kullanılmaktadır. Diyare ve dizanteri tedavisinde kullanıldığı gibi, antidispeptik, antispazmodik, güçlü antioksidan, immüностimülan, galaktojenik, afrodizyak, analjezik, diüretik, antitussif ve sinirleri yatıştırıcı olarak çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır⁸⁹.

A. racemosus fitoöstrojenik özelliği ile de bilinmektedir. Sentetik östrojen tedavisinin eskisi gibi güvenli ve etkili olduğu konusundaki tereddütler, *Asparagus*'un bu anlamda önemini artırmıştır. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklar ve alkol yoksunluk sendromunun tedavisinde de yardımcı olduğu gösterilmiştir^{89,90}.

Bu kadar çok etkisi nedeniyle *Asparagus*'a istek çok olmasına rağmen, bitkiyi elde etmek açısından kaynak yetersiz ve devamlı olmamaktadır. Kontrolsüz ağaç kesme, dikkatsizce yapılan ve bu yüzden zarar veren hasat gibi olumsuz etkiler bu problemi büyötmektedir. Bu nedenle *A. racemosus*'u korumak önem arz etmektedir^{89,90}.

Farmakolojik özellikleri

A. racemosus'un farklı birçok farmakolojik etkisi çalışmalarla gösterilmiştir. Antidispeptik, antiülseratif, fitoöstrojenik, antidiyareyik, adaptojenik, antibakteriyel, kardioprotektif, immunoadjuvant, antitüssif ve nörodejeneratif rahatsızlıklardaki etkileri yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir^{89,90}.

A. racemosus ekstrelerinin loperamid benzeri antidiyareyik etkileri *in vivo* bir çalışmada gösterilmiştir. Prostaglandin E'nin diyareye neden olduğu bilinmektedir. *A. racemosus* kökünün sulu ve etanollü ekstresinin sıçanlara verildiği bir çalışmada, prostaglandin sentezini inhibe ederek gastrointestinal sekresyonu ve motiliteyi azalttığı ($p<0.05$) bildirilmiştir⁹⁸.

Bitkiden hazırlanan preparasyonlar 19. yy'dan bu yana geleneksel olarak Ayurveda sisteminde peptik ülser tedavisinde kullanılmaktadır⁸⁹. *A. racemosus* kök ekstresinin, sıçanlarda stres kaynaklı gastrik ülser tedavisinde antiülserojenik etkisi ($p<0.05$) gösterilmiştir⁹⁹. *A. racemosus* taze köklerinin metanol ekstresinin sıçanlarda *in vivo* olarak, soğuğa bağlı stres, aspirine bağlı pilor darlığı, asetik asit ve pilor darlığı ile indüklenen akut gastrik ülserde ve sisteamin ile indüklenen duodenal ülserde anlamlı bir koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu etkiyi mukozal koruyucu faktörleri destekleyerek yaptığı sonucuna varılmıştır. *Asparagus*'un gastrik boşalma zamanını artırarak ve sınırlandırarak duodenal ülserde etkili olduğu ($p<0.05$ ile $p<0.001$) bildirilmiştir¹⁰⁰. Bitkinin sıçanlarda indometazin ile indüklenen ülserde de, antiülseratif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Toplam asidite, gastrik sekresyon hacmi, serbest asidite ve ülser indeksinde, ranitidin'e kıyasla anlamlı derecede azalma gösterdiği izlenmiştir. Antioksidan defansta ise artma görülmüştür¹⁰¹.

Bir çalışmada sıçanlara, sulu standart *A. racemosus* ekstresi oral verilerek biyolojik, fiziksel ve kimyasal değişimler izlenmiştir. *A. racemosus*'un, sisplatinle indüklenen intestinal hipermotiliteyi normale getirdiği ve gastrik boşalmadaki etkisini tersine çevirdiği gösterilmiştir¹⁰².

A. racemosus'un, sıçan karaciğer mitokondrilerinde serbest radikalleri azaltarak potent antioksidan etki gösterdiği *in vitro* bir çalışmada gözlenmiştir¹⁰³. Lipit peroksidasyonunu, protein oksidasyonunu anlamlı şekilde önlediği bilinmektedir⁸⁹.

Ayurveda sisteminde *A. racemosus*'un fiziksel ve mental sağlığı destekleyen, bağışıklığı arttıran ve uzun yaşamı sağlayan bir bitki olduğuna inanılmaktadır. Bu nitelikler adaptojenlerin strese karşı nonspesifik direnci artıran modern görüşüne de uymaktadır¹⁰⁴.

Klinik çalışmalar

A. racemosus'un dopamin antagonisti olan metoklopramid ile karşılaştırılabilir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Gastrik boşalma zamanının izlendiği bir çalışmada, 2 g kök tozu ve 10 mg metoklopramid tableti, 8 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Metoklopramid ve *A. racemosus* arasında etkileri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma sonucu *A. racemosus*'un orta derecede bir dopamin agonisti olabileceği ileri sürülmüştür. Antidispeptik etkisinde bu özelliği önemli bulunmuştur¹⁰⁵.

A. racemosus'un yapılan bir klinik çalışmada hiperasidite, ülseratif kolit, ülser ve spastik kolon üzerindeki etkileri incelenmiş ve semptomları iyileştirdiği gözlenmiştir¹⁰⁶.

0.5 mg *A. racemosus* kök tozu içeren preparatların insanlara verildiği bir çalışmada, bitkinin diyare, dizanteri ve gastritte etkili olduğu gösterilmiştir¹⁰⁶.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

A. racemosus'un insan üzerinde herhangi bir yan etkisi rapor edilmemiştir. Bitkinin metanollü ekstresi sıçanlara verilerek teratojenik etki araştırılmış ve güvenlik profilinin yüksek olduğu görülmüştür¹⁰⁷. LD₅₀ >1 g/kg olarak belirtilmiştir. Dört hafta süresince 50 mg/kg ile 1 g/kg doz aralığında herhangi bir toksik etki veya mortalite tespit edilmemiştir. Akut ve subakut (15-30 gün) toksisitesi bildirilmemiştir⁹⁰.

Dozaj

Klinik çalışmalarda dispeptik şikayetlerin tedavisi için preparatları 0.5 mg, 2 g, 12 g dozlarda kullanılmıştır^{89,90}.

Preparatları

A. racemosus kök ekstreleri, çeşitli bitkilerle beraber bitkisel formülasyonlarda yer almaktadır. Himalaya Herbal Healthcare, India tarafından geliştirilen preparatları şöyledir:

Abana, Diabecon, EveCare, Geriforte, Himplasia, Lukol, Menosan

2.2.1.5. *CURCUMA LONGA* L.

Curcumae longae rhizoma

Familya adı: Zingiberaceae

Latince adı: *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valetton)

Türkçe adı: Zerdeçöp, zerdeçal, safran kökü, Hint safranı

İngilizce adı: Turmeric

Kullanılan kısmı: Rizomları

Bitkinin yayılışı

Vatanı Hindistan olmakla beraber birçok tropikal ülkede yetiştirilmektedir. Drog elde etmek üzere tropikal Asya ve Afrika'da kültürü yapılmaktadır. Başlıca Çin, Endonezya ve Hindistan'dan ihracatı yapılmaktadır²⁶.

Botanik özellikleri

Sarı çiçekli, büyük yapraklı, rizomlu ve çok yıllık bir tropikal bitkidir. Oldukça büyük, oblong lanseolat, bazal, paralel damarlı ve petiolat yapraklara sahiptir. Çiçekleri zigomorf, üç parçalı sepal ve üç büyük sarı petalden oluşur. Bitki yumurta veya armut biçiminde olan ana rizom ve yaprak biçiminde olan yan rizomlar taşır. Ana rizomdan elde edilen droga yuvarlak zerdeçal, yan rizomlardan elde edilene ise uzun zerdeçal ismi verilir. Drog genellikle yan rizomlardan ibarettir^{26,27}.

Drog genellikle 3-7 cm uzunlukta, parmak biçiminde, sert, üst yüzü sarımsı veya esmer, iç yüzü sarı veya sarımsıesmer renkli olan parçalar halindedir. Çiğnendiği zaman tükürüğü sarıya boyar. Kokusu hafif aromatik ve baharatlı, tadı yakıcı ve acımsıdır^{26,27}.



Resim 7: *Curcuma longa* L. genel görünüş



Resim 8: *Curcuma longa* L. rizom

Kimyasal bileşimi

% 3-5 kurkuminoitler (kurkumin, monodemetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin) sarı rengi veren pigmentlerdir. Kurkuminoitlerden bisdemetoksikurkumin drog için karakteristik bileşendir^{26,108}.

% 3-5 uçucu yağ; başlıca seskiterpenler (zingiberin, kurkumol, α - ve β -turmeron)^{26,108}.

Asidik arabinogalaktanlar (ukonan A-D)^{26,109}.

Etki ve kullanılışı

C. longa uzun zamandır “köri” adıyla baharat olarak kullanılmaktadır. *C. longa* kolagog ve koleretik etkilere sahiptir. Koleretik etkinin bitkinin içediğı yüksek miktardaki kurkuminlere (özellikle bisdemetoksikurkumin) bağılı olduğı kabul edilmektedir. Ayrıca kurkuminoitler antiinflamatuvar etkiye de sahiptir. *C. longa*’nın stomaşık ve karminatif, lipit düşürücü, sitotoksik, antihepatotoksik etkileri gösterilmiştir. Kurkuminoitlerin güçlü antioksidan etkide oldukları da tespit edilmiştir^{26,44}.

Drog orta derecede sindirim sistemi rahatsızlıkları ve hafif bilier disfonksiyonların semptomatik tedavisinde önerilmektedir^{26,28,108}.

Farmakolojik özellikleri

İzole ve perfüze sıçan karaciğeri modeli üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmada, *C. longa* etanol ekstresinin lipofilik fraksiyonunun safra akışını arttırdığı (3.7 μ l/karaciğeri: % 25, $p < 0.05$, 6.4 μ l/karaciğeri: % 46, $p < 0.001$) ve iki düşük dozda safra asiti üretimini stimüle ettiğı (1.2 μ l/karaciğeri ve 1.8 μ l/karaciğeri: % 12 her biri) gösterilmiştir. Aynı model üzerinde, geri kalan kuru etanol ekstresinin (15 ve 45 mg/karaciğeri) safra akışını arttırdığı (% 50 ve % 80), fakat safra asiti üretimini değıştirmedeğı

belirlenmiştir. Yüksek dozlarında etki süresi, orta miktardaki dozun etki süresinden 90 dakika daha fazla sürmektedir²⁸.

Anestezi altındaki sıçanlarda safra kanalı fistül modeli üzerinde yapılan *in vivo* bir çalışmada, *C. longa* uçucu yağı (300 mg/kg) oral olarak verildikten sonra birinci saat içinde safra akışını % 17 oranında arttırmıştır. Bununla birlikte, kurkumin (300 mg/kg) ve % 2 karboksimetilselüloz (kontrol) verildiğinde ise safra akışını sırasıyla % 2 ve % 22 oranında azalttıkları izlenmiştir²⁸. Aynı model üzerinde kurkumin, bisdemetoksikurkumin ve üç ana kurkuminoitin karışımı (her biri 25 mg/kg) intravenöz yolla verilmiş ve 2 saatten fazla sürede kontrol (0.1 N NaOH) ile karşılaştırıldığında sırasıyla % 80, % 120 ve % 70 oranlarında safra akışını arttırdıkları tespit edilmiştir. Test boyunca, kontrol grubunda safra asiti salgısı azalmıştır^{110,111}. Bisdemetoksikurkumin intravenöz yoldan 25 mg/kg dozunda verildiğinde, safra akışını ve safra asiti sekresyonunu artırarak siklosporin'in indüklediği kolestazi azaltmaktadır. Kurkumin ise sadece safra akışını arttırmaktadır¹¹⁰.

Sıçanlarda yapılan diğer bir safra kanalı fistül modeli çalışmasında, kurkumin'in (vücut ağırlığına göre 25 ve 50 mg/kg dozda) intravenöz yoldan verilmesiyle, doza bağlı olarak safra akışı % 100, bilier bilirubin salgısı % 50 ve bilier kolesterol salgısı % 13 oranında artmıştır. Siklosporin (30 mg/kg, intravenöz) safra akışını % 34, bilier bilirubin ve kolesterol salgısını % 67 oranında azaltmıştır. Kurkumin 25 ve 50 mg/kg dozlarda siklosporin'den 30 dakika sonra intravenöz yolla verildiğinde, doz bağımlı olarak safra akışını bir saat içinde % 130, 30 dakika içinde bilier kolesterol salgısını % 100 ve 150 dakika içinde bilirubin salgısını % 100 oranında arttırmıştır. Siklosporin 15 dakika önce verildiğinde ise, kurkumin 50 mg/kg dozda safra akışının ve 25 mg/kg dozda bilier safra salgısının azalmasını test boyunca (180 dakika) önlemiştir. Bununla birlikte kurkumin, siklosporin'le indüklenen bilier kolesterol salgısının azalmasını

önleyememiştir. Kurkumin'in 50 mg/kg dozunda, siklosporin ve metabolitlerinin safradan atılımı çok az azalmıştır¹¹².

Klinik çalışmalar

Tayland'da yapılan randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmaya epigastrik ağrı, şişkinlik, epigastrik rahatsızlık ve gaz gibi dispeptik şikayetleri olan 116 hasta katılmıştır. Günde 2 g *C. longa* kapsülü, plasebo ve gaz tedavisi için bilinen bir kombinasyon (*Cascara* kuru ekstresi, *nux vomica* ekstresi, *asa foetida* tentürü, *Capsicum* tozu, *Ginger* tozu ve diastaz) 7 gün süreyle hastalara verilmiştir. *C. longa* verilen hastaların (33 hasta) önemli bir kısmının, plasebo grubuna (20 hasta) göre semptomlarının iyileştiği, tedavinin genel olarak faydalı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte *C. longa* ve kombinasyon tedavisi verilen hastalar arasında önemli bir farklılık bulunamamıştır. 28 hastada yan etki bildirilmiştir. *C. longa* grubunda yer alan 9 hasta bulantı, diyare, baş ağrısı, yorgunluk ve uyku hali, kombinasyon grubunda yer alan 9 hasta bulantı, kusma, diyare, boğaz rahatsızlığı, baş ağrısı ve dolgunluk (gaz), plasebo grubunda yer alan 10 hasta bulantı, diyare, baş ağrısı, kaşıntı, konstipasyon, anoreksi ve yorgunluk şeklinde yan etkileri bildirmişlerdir. Tüm yan etkiler hafif ve kendini sınırlayıcı şekilde tanımlanmıştır¹¹³.

C. longa ekstresinin 4 haftalık gözlemsel bir çalışmasında, 162 mg/gün ekstre fonksiyonel dispepsili (% 34), irritabl barsak sendromlu (%36), bilier sistemde fonksiyonel bozukluk (% 18) ve diğer nonspesifik sindirim bozuklukları (% 12) olan 440 hastaya verilmiştir. Dispeptik semptomların % 68 oranında baskılandığı belirlenmiştir. Etkinin başlaması yaklaşık olarak bir haftada olmuştur. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir⁴⁴.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

600'den fazla hastanın katıldığı açık ve kontrollü çalışmalarda, *C. longa* (günde 6 g üzerinde) veya kurkumin (günde 1.5 g üzerinde) tedavisi değişik sürelerde hastalara verilmiştir. Ciddi veya belirgin bir yan etki bildirilmemiştir. Birkaç vakada hafif yan etkiler gözlenmiştir. Altta yatan temel semptomlara bağlı olabilecek gastrointestinal rahatsızlıklar izlenmiştir¹⁴. Bir vakada lokal uygulamadan sonra allerjik reaksiyon bildirilmiştir¹⁵. İlaç etkileşimleri rapor edilmemiştir. Hamilelik ve laktasyon dönemindeki kullanımıyla ilgili veriler yetersizdir. Genel pratikte hamilelikte ve laktasyon döneminde kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Yüksek dozlarında toksik etki bildirilmemiştir. Bilier tıkanıklıklarda kontrendikedir^{28,38}.

Dozaj

Yetişkinlerde: Günde 1.5-3 g drog veya buna eşdeğer ekstralarının öğünler arasında oral olarak alınması önerilmektedir. Çay olarak kullanımı nadirdir²⁸.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Turmerik, Cholestal, Meteophyt N, Sergast.

2.2.1.6. *FOENICULUM VULGARE* Miller

Foeniculi fructus

Familya adı: Apiaceae

Latince adı: *Foeniculum vulgare* Miller

Türkçe adı: Rezene, arapsaçı, irziyan, mayana, raziyane, tatlı rezene

İngilizce adı: Fennel, Sweet Fenel, Bitter Fennel, Wild Fennel, Large Fennel

Kullanılan kısmı: Olgun meyvaları

Bitkinin yayılışı

Akdeniz bölgesinde doğal olarak yetişen bitkinin, çok eskiden beri tıbbi kullanımı ve gıda olması nedeniyle Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Güney Amerika'da geniş alanlarda kültürü yapılmaktadır^{26,116,117}. Ülkemizde Kuzey Anadolu'da doğal olarak yetişmektedir. Ege ve Akdeniz bölgelerinde de kültürü yapılmaktadır^{27,118}.

Botanik özellikleri

1-1.8 m yükseklikte, yaprakları çok parçalı, parçaları filiform, çiçekleri sarı renkli olan çok yıllık otsu bir bitkidir. Meyvalar 6-10 cm boyunda ve 1.5-4 mm kalınlıkta, silindir biçiminde, genellikle biraz kıvrık, tüsüz, genellikle saplı, esmerimsi yeşil veya yeşilimsi sarı renkli tanelerdir. Merikarpta 5 kuvvetli kosta ve her valekulumda birer tane geniş salgı kanalı yer almaktadır. Baharlı kokulu ve hafif yakıcı lezzetlidir^{27,117,118}.

Bitkinin *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* ve *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *piperitum* (Ucria) Coutinho olmak üzere iki alt türü bulunmaktadır. Bu alt türlerden subsp. *vulgare*'nin 4 varyetesi vardır. Bunlardan iki tanesi, var. *vulgare* ve var. *dulce* (Miller) Thellung, farmasötik bakımdan önemli olduğu için farmakope ve monograflarda kayıtlıdır. Diğer varyeteleri ise rezenenin sebze olarak kullanılan varyeteleridir¹¹⁹.

F. vulgare subsp. *vulgare* var. *vulgare*, “Acı rezene” (Bitter Fennel) adı ile bilinen tek yıllık bir varyetedir. Meyvalar fenkon bakımından zengin olduğu için acı bir tattadır^{11,120}.

F. vulgare subsp. *vulgare* var. *dulce* meyvaları ise, “Tatlı rezene” (Sweet fennel) adı ile bilinen çok yıllık bir bitkidir. Anetol bakımından zengin olduğu için, tatlı ve aromatik bir lezzettedir. Her iki varyeteyi birbirinden mikroskobik olarak ayırt etmek hemen hemen imkansızdır. Tat ve koku farkı yanısıra uçucu yağlarının ince tabaka kromatografisi ile analizinden iki varyetenin ayrımı yapılabilmektedir^{11,120}.

Kimyasal bileşimi

Bitkinin bütün organları uçucu yağ bakımından zengindir. *F. vulgare* subsp. *vulgare* var. *vulgare* meyvaları % 2-6 oranında uçucu yağ taşımaktadır. Bu uçucu yağın % 60'ından fazlasını (% 50-75) *trans*-anetol, % 15'inden fazlasını fenkon (% 12-33) ve % 5'den az kısmını (% 2-5) ise östragol oluşturmaktadır^{11,50}.

F. vulgare Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* meyvaları % 1.5-3 oranında uçucu yağ ihtiva etmekte, bu yağın %72-90'ını *trans*-anetol, % 1-10'unu fenkon ve % 10'dan daha azını (% 3-12) östragol oluşturmaktadır^{11,50}.



Resim 9: *Foeniculum vulgare* Miller genel görünüş



Resim 10: *Foeniculum vulgare* Miller meyva

Avrupa Farmakopesine göre *F. vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* meyvalarından elde edilen uçucu yağ en az % 60 anetol ve en az % 15 fenkon taşımalıdır. *F. vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* meyvalarından elde edilen uçucu yağ ise % 80'den daha az anetol taşımamalıdır²⁹.

Fenolik bileşikler (klorojenik asit ve kafeoilkinik asit türevleri)¹²¹

Flavonoitler (kesretin ve kemferol türevleri)¹²¹

Kumarin (bergapten, isopimpinellin, skopoletin, umbelliferon, imperatorin)¹²¹

Sabit yağ (% 9-12) (oleik, linoleik, linolenik, petroselinik asit ve *cis*-vaksenik asit)¹²¹

Stilben türevi bileşikler (miyabenol C, *cis*-miyabenol C, foenikulozit I, foenikulozit II, foenikulozit III ve foenikulozit IV)¹²²

Steroller (β -sitosterol ve stigmasterol)¹²³

Organik asitler (sitrik, malik, okzalik ve tartarik asit)¹²⁴

Etki ve kullanılışı

Dispeptik rahatsızlıklar (spazmodik gastrointestinal şikayetler, şişkinlik, gaz) ve üst solunum yolu rahatsızlıklarında (soğuk algınlığı, öksürük, bronşit) kullanılmaktadır^{26,28}.

Meyvalar çok iyi bir karminatiftir. Gastrointestinal motiliteyi artırır ve spazmolitik etkiye sahiptir. Özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda gaz ve kolik tarzındaki gastrointestinal ağrılarda çayı halinde kullanılır. Anetol ve fenkon sekretolitik etkiye sahiptir. Solunum sisteminin soğuk algınlığı, öksürük gibi şikayetlerinde sekretolitik ve ekspektoran etkisi nedeniyle çayı halinde kullanılır. Ayrıca *F. vulgare* meyvası karminatif çay karışımları için çok iyi bir tat düzelticidir^{11,26,44,125}.

Farmakolojik özellikleri

Tavşanlarda 24 mg/kg dozda *F. vulgare* oral yolla verildiğinde mide hareketlerinin arttığı gözlenmiştir. Sodyum pentobarbitalin mide hareketleri üzerindeki inhibisyonunu da azalttığı

görülmüştür¹²⁶. *F. vulgare*'nin % 10'luk sulu ekstresi anestezi altındaki sıçanların midelerine perfüze edildiğinde, gastrik sekresyonun arttığı görülmüştür¹²⁷. Diğer bir çalışmada, sıçanlar 6 ay süre ile % 0.5 oranında *F. vulgare* içeren diyetle beslendiğinde yiyeceklerin geçiş süresinin % 12 oranında kısaldığı görülmüştür¹²⁸.

Klinik Çalışmalar

İnfantil kolik rahatsızlığı bulunan 2-12 haftalık 125 bebeğe *F. vulgare* tohum yağı emülsiyonu verilmiş ve sonuçlar plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda *F. vulgare* yağının kullanıldığı bebeklerin % 65'inde bu rahatsızlığın geçtiği saptanmıştır. Kontrol grubunda ise % 23.7'lik bir iyileşme görülmüştür. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi alan grubun kolik sıklığındaki azalma çok mükemmel olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmada yer alan bebeklerde herhangi bir yan etki görülmemiştir¹²⁹.

Foeniculum vulgare, *Matricaria recutita* ve *Melissa officinalis*'ten hazırlanan standardize ekstrenin meme ile beslenen bebeklerde infantil kolik şikayetleri üzerine etkisi çift kör randomize bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmada yer alan 93 bebek 3 günlük izleme periyodundan sonra rastgele iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba standardize fitoterapötik ekstre, diğer gruba ise plasebo günde iki kez bir hafta süresince uygulanmıştır. Sonuçlar ağlama zamanı ve yan etkiler izlenerek değerlendirilmiştir. Ağlama zamanı ekstre kullanılan grupta % 85.4, plasebo kullanılan grupta ise % 48.9 oranında ($p < 0.005$) azalmıştır. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Sonuçta *Foeniculum vulgare*, *Matricaria recutita* ve *Melissa officinalis*'ten hazırlanan standardize ekstrenin, bir haftalık tedavi sonunda meme ile beslenen bebeklerde kolik şikayetlerini önemli ölçüde azalttığı izlenmiştir¹³⁰.

İnfanıl kolik Şikayetlerini gidermek üzere yapılan bir diğer çalışmada, *Foeniculum vulgare*, *Matricaria recutita*, *Glycyrrhiza glabra*, *Verbena officinalis*, *Melissa officinalis* içeren bitkisel bir çay karışımının etkili olduğu bildirilmiřtir¹³¹.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Cilt ve solunum sisteminde allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir^{132,133}. Anetol'e duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır²⁸. Anetol'ün merkezi sinir sistemini aktive ettiği ve aşırı kullanımının konvülziyona neden olabileceği bildirilmiştir. Bundan dolayı epileptik hastalarda kontrendike olup, yüksek dozda rezene ekstresinin anormal hareketler, titreme ve sarhoşluğa neden olabileceği rapor edilmiştir^{134,135}.

F. vulgare'nin sulu ekstresinin siprofloksasin'in absorpsiyonu, dağılımı ve eliminasyonu üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Bu etkilerin oldukça lipofil olan siprofloksasin'in *F. vulgare*'deki metal iyonları ile şelat oluşturması nedeniyle olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle siprofloksasin ile *F. vulgare*'nin birlikte kullanımı sırasında siprofloksasin'den beklenen etkinin sağlanabilmesi için yeterli doz aralığının tespit edilmesi gerektiği belirtilmiřtir¹³⁶.

Drog ışık ve nemden korunmalıdır. Doktor tavsiyesi dışında uzun süreli (birkaç hafta) kullanılmamalıdır²⁶.

Gebelik sırasında ve emziren kadınlarda tavsiye edilen dozlarda infüzyonları halinde kullanılabilir²⁸.

Dozaj

Oral yolla, infüzyonu hazırlanarak çay halinde tüketilir. 1 çay kaşığı (1.5 g) taze ezilmiş meyvaların üzerine 1 çay fincanı kaynamış su konur, ağzı kapalı olarak 10-15 dakika bekletilir ve süzülerek içilir²⁶.

Yetişkinler için günlük doz: 5-7 g

Çocuklar için ortalama günlük doz: 0-1 yaş için 1-2 g, 1-4 yaş için 1.5-3 g, 4-10 yaş için 3-5- g, 10 yaş üstü çocuklar için yetişkin dozu önerilmektedir^{26,28}.

Preparatlar

Türkiye:

Doğa Rezene Bitki Çayı (süzen poşet formunda çay formülasyonu)

Doğadan Rezene Bitki Çayı (süzen poşet formunda çay formülasyonu)

Eco Naturella Organik Rezene Çayı (süzen poşet formunda çay formülasyonu)

Humana Rezene Çayı (kimyonlu, granül formunda)

Milupa Rezene Çayı (granül)

Nutra Slim Rezene Çayı (süzen poşet formunda çay formülasyonu)

Planta Tee (rezene ve anason karışımı, süzen poşet formunda çay formülasyonu)

Rasayana Rezene Çayı (Klasik keten kese ambalajlı)

Tisan Rezene Bitki Çayı (süzen poşet formunda çay formülasyonu)

Dünya:

Fenyklovy Caj, roha-Fenchel-Tee, Plantex, Aktiv Leber und Gallentee, Aktiv milder Magen und Darmtee, Apotheker Bauer's Blahungstee, Apotheker Bauer's Kindertee, Bio-garten Tee gegen Blahungen, Bio-garten Tee gegen Verstopfung, Brady's Magentropfen, Carminativum Babynos, Kneipp Magen-tee, Carminative Tea.

2.2.1.7. CHELIDONIUM MAJUS L.

Chelidonii herba

Familya adı: Papaveraceae

Latince adı: *Chelidonium majus* L.

Türkçe adı: Kırlangıç otu

İngilizce adı: Greater celandine

Kullanılan kısmı: Herba (toprak üstü kısımları, çiçekli ve dallı yaprakları)

Bitkinin yayılışı

Avrupa'da, Orta ve Kuzey Asya'da rutubetli alanlarda geniş yayılış göstermektedir. Drog ticari olarak Doğu Avrupa'dan sağlanmaktadır²⁶. Ülkemizde de Kuzey Anadolu'da, gölgelik ve rutubetli yerlerde yetişmektedir²⁷.

Botanik özellikleri

30-70 cm yükseklikte çok senelik otsu bir bitkidir. Sarı renkli bir sütü vardır. Çiçekleri küçük, kolay kırılabilen, 2 tane sepal taşıyan ve sepalleri çiçek açtığı zaman düşücü, petaller 4 adet ve sarı renklidir, çok sayıda stamen taşır. Yapraklar parçalı, parçaların kenarları lobludur. Meyva 3-4 cm uzunluk ve 2-3 mm çapta bir kapsüldür^{26,27}.

Kimyasal bileşimi

% 0.01-1 Alkaloid; benzilizokinolin tipinde alkaloidler (kelidonin, sanguinarin, koptisin ile birlikte, protopin, berberin, allokriptopin gibi 20'den fazla alkaloid) tespit edilmiştir^{26,28,137}.

Hidrosinamik asit türevleri (kafeoilmalik asit % 1.2)²⁸

Organik asitler (kelidonik, malik ve sitrik asit)^{26,137}

Flavonoitler, saponin, karotenoitler ve bitkinin sarımsı turuncu renkli lateksinde proteolitik enzimler taşımaktadır²⁶



Resim 11: *Chelidonium majus* L. genel görünüş

Etki ve kullanılışı

Antispazmodik ve kolagog etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bileşiminde yer alan alkaloidlerine bağlı olarak antispazmodik etkisi olduğu ve zayıf santral analjezik olduğu bildirilmiştir^{44,138}. Üst gastrointestinal sisteme ait spazmların semptomatik tedavisinde, safra kesesi hastalıklarında, şişkinlik ve gaz gibi dispeptik şikayetlerin tedavisinde önerilmektedir^{26,28,44}. Ayrıca antiinflamatuar etkilerinin olduğu bildirilmiştir²⁸.

Farmakolojik özellikleri

C. majus'un etanollü ekstresinin içeriğindeki bileşenlere (koptisin, protopin, kelidonin, berberin, allokriptopin ve kafeoilmalik asit) bağlı olarak, izole kobay ve sıçan ileumu ile fundusunda doza bağlı olarak antispazmodik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir¹³⁹⁻¹⁴¹. Ana alkaloiti olan kelidonin düz kaslarda spazmolitik etkiye sahip olduğu gibi, zayıf santral analjezik etkisi de bildirilmiştir^{26,44}.

C. majus deney hayvanlarına verildiği zaman, yavaş fakat düzenli olarak safra akışını arttırdığı görülmüştür⁴⁴. *C. majus*'un etanollü ekstresinin, koloretik aktivitesi izole sıçan karaciğerinde araştırılmıştır. Ekstrenin (% 70 etanol v/v, 5:1, % 1.6 toplam alkaloit ve % 1.9 hidroksinamik asit türevleri), alkaloit ve fenolik fraksiyonunun safra akışını arttırdığı, aynı zamanda safra asiti konsantrasyonunu azalttığı ve bundan dolayı hidrokoloretik etki gösterdiği bildirilmiştir¹⁴².

Klinik çalışmalar

Bilier ve gastrointestinal sistemde kramp benzeri ağrıları olan ve fonksiyonel epigastrik şikayetleri bulunan 60 hastada, standardize *C. majus* ekstresi tedavide kullanılarak randomize, çift kör, plasebo kontrollü 6 haftalık bir çalışma yürütülmüştür. 6 haftalık tedaviden sonra, *C. majus* ile tedavi edilen hastalar şikayetlerinin plasebo grubuna göre daha az olduğunu bildirmişlerdir ($p=0.003$). İyileştiği bildirilen semptomlar mide ağrısı, bilier şikayetler, gaz, bulantı ve dolgunluk hissidir. Sekiz hastada çalışma boyunca yan etki bildirilmiştir. Plasebo grubunda yer alan 5 hasta uykusuzluk, ürtiker ve uyku halinden yakınmışlardır. *C. majus* ekstresi verilen grupta yer alan 3 hasta da ağız kuruluğu ve uykusuzluktan şikayet etmişlerdir¹⁴³.

6 ay devam eden retrospektif bir çalışmada, epigastrik ve safra kesesi şikayetleri olan veya kolesistektomili 206 hastaya *C. majus* kapsülleri ve/veya likit formu ile tedavi verilmiştir. 0.675 mg kelidonin'e eşdeğer 125 mg metanollü ekstre içeren katı preparatlar ortalama günlük doz şeklinde hastalara verilmiştir. Likit preparatlar ise 3x20 damla/gün dozunda ve 0.15 mg kelidonin'e eşdeğer olacak şekilde verilmiştir. Şişkinlik, gaz, diyare veya konstipasyon, sürekli olan abdominal ağrı gibi semptomlarda ve yemek intoleransı ile kolik tarzı ağrı şeklindeki parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Önceden yükselmiş olan gama glutamiltransferaz seviyeleri ve sedimantasyon hızının normal seviyelerine indiği gözlenmiştir¹⁴⁴.

Çok merkezli, prospektif gözlemsel bir çalışmada, dispeptik şikayetleri, üst gastrointestinal sistemde kramp benzeri ağrıları olan 608 hasta (403'ü kadın ve 205'i erkek, yaş ortalaması 55-59) *C. majus*'un etanollü ekstresi (5-7:1, 375-500 mg ekstre, 9-12 mg toplam alkaloid miktarına eşdeğer olacak şekilde ortalama günlük doz şeklinde) ile tedavi edilmiştir. Ortalama 22 gün sonra, tedavi hastaların % 87.4'ü tarafından iyi ve çok iyi şeklinde değerlendirilmiştir. Hastaların % 62.3'de tedavinin etkisinin 30 dakika içinde başladığı gözlenmiştir. Bu çalışmada altı hastada yan etki bildirilmiştir. 3 hastada diyare, 2 hastada bulantı ve 1 hastada yorgunluk şikayetleri gözlenmiştir⁹.

Bir diğer gözlemsel çalışmada, bilier bozukluğu olan 92 hastaya bitkinin sıvı ekstresinden 3x20 damla/gün (1.5 mg kelidonin'e eşdeğer) ile tedavi verilmiştir. 4 haftalık tedavinin sonunda ağrı, şişkinlik ve gaz gibi semptomlarda azalma gözlenmiştir. Ağrıda anlamlı derecede azalma izlenmiştir²⁸.

Vaka serilerini takip ederek yürütülen bir çalışmada, *C. majus* ekstresi ile tedavi edilen hastaların 10 tanesinde akut hepatit belirlenmiştir.

Karaciğer biyopsi örnekleri, ilacın indüklemesiyle oluşan hasar ile uyumlu görülmüştür. Karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer sebepler, laboratuvar testleri ve benzer yöntemlerle elenmiştir. *C. majus* tedavisi kesildikten sonra hızla geri dönüş olmuştur. Karaciğer enzim düzeyleri 2-6 ay içinde normal sınırlara gelmiştir. Bir hasta karaciğer inflamasyonunun ikinci safhasına geçmiştir¹⁴⁵.

Bir başka vaka serisi çalışmasında, abdominal ağrı şikayeti için incelenen hastalara *C. majus* ekstresi verildikten (Panchelidon®, 2 kapsül veya 1 kapsül/gün) 2 ile 4 ay sonra, 2 hastada skleral sarılık ve yükselmiş transaminaz seviyeleri saptanmıştır. Tedavinin kesilmesinden sonra karaciğer enzimleri normale dönmüştür ve hastalar sekelsiz düzelmişlerdir¹⁴⁶.

Bir çalışmada ise 64 yaş üstü bayan bir hasta kontakt dermatit bildirmiştir. Bu hastanın *C. majus* özsuyu içtiği ve şikayetinin aslında siğil olduğu tespit edilmiştir¹⁴⁷.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Bulantı ve diyare gibi hafif derecede gastrointestinal rahatsızlıkların görülebileceği bildirilmiştir^{143,144}. Yüksek dozlarında içeriğindeki alkaloidlere bağlı olarak, abdominal ağrı, gastrointestinal kramp, üriner yetmezlik, uyku hali ve hematüri gibi şikayetlere neden olabilir. Bu gibi durumlarda tedavi hemen kesilmelidir²⁸.

Nadir olarak bazı vakalarda karaciğer inflamasyonu, karaciğer enzimlerinde ve serum bilirübin düzeylerinde yükselme görülmüştür. Tedavi kesildikten sonra değerlerin normale döndüğü belirlenmiştir. Bilier tıkanıklıklarda, daha önceden oluşmuş karaciğer

hastalıklarında kullanılması kontrendikedir^{38,145,146}. 4 haftadan uzun süren kullanımlarında, karaciğer enzimlerinin kontrol ettirilmesi önerilmektedir^{9,28}.

Gebelik ve laktasyon döneminde kullanılması ile ilgili veriler bulunmamasına rağmen, genel pratikte kullanılması önerilmemektedir. İlaç etkileşimlerine ait veriler rapor edilmemiştir. Çocuklarda kullanılmaması tavsiye edilmektedir^{28,38}.

Dozaj

Yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda:

1.2-3.6 g drog infüzyon şeklinde hazırlanarak çay halinde tüketilebilir²⁸.

125-700 mg standardize alkollü ekstresi (9-24 mg toplam alkaloite eşdeğer)^{143,144}.

Tentürü (1:10); 2-4 ml, günde 3 defa¹³⁷.

Sıvı ekstresi (1:1); 1-2 ml, günde 3 defa¹³⁷.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Panchelidon N, Chelidophyt, Cholarist, Cholspasmin Phyto, Gallopas, Paverysat forte N, Siosol.

2.2.1.8. *GENTIANA LUTEA* L.

Gentianae radix

Familya adı: Gentianaceae

Latince adı: *Gentiana lutea* L.

Türkçe adı: Centiyane, Arap dede, Büyük kantaron, Centiyan, Güşadotu, Pancar otu, Sarı gentiyan, Sivri kökü

İngilizce adı: Gentian, Yellow gentian

Kullanılan kısmı: Kökleri

Bitkinin yayılışı

Orta Avrupa dağlarında, Fransa, İspanya ve Balkanlarda yaygın bir bitkidir²⁶. Türkiye’de, Uludağ ve Bozdağ’da yetişmektedir. Önceden Anadolu’da sık rastlanan bu tür aşırı ve bilinçsiz sökülmesi nedeniyle azalmıştır, hatta yok olma tehlikesi altındadır. Bu nedenle sökülmesi yasaklanmış ve koruma altına alınmıştır. Kültür denemeleri ise şimdilik başarısız olmuştur⁵³.

Botanik özellikleri

1-1.5 m boyunda, çok yıllık, otsu bir türdür. Çiçekler sarı, gövdenin üst kısmında yaprak koltuğundan kümeler halinde çıkar. Kaliks 10-15 mm, kaliks dişleri kaliksin 1/3’üne kadar bölünmüş, korolla sarı, 20-30 mm ve stamenler tüp şeklindedir. Yapraklar karşılıklı, lanseolattan geniş ovata kadar, sapsız ve paralel, 5-7 damarlıdır. 1400-1700 m yükseklikte yetişir. Bitki kahverengimsi, kırmızımsı kahverengi veya koyu kahverengi, yüzeyi çapraz kıvrımlı köklere sahiptir^{26,118,148}.



Resim 12: *Gentiana lutea* L. genel görünüş



Resim 13: *Gentiana lutea* L. kök

Kimyasal bileşimi

Sekoiridoitler ve iridoitler (ana bileşen olarak % 2-3 gentiopikrozit, sverozit, svertiamarin, amarogentin, loganik asit)

Oligosakkaritler (gentianoz, gentiobioz)

Ksantonlar (gentisin, izogentisin, gentiozit)

Triterpenler

Fitoesteroller

Polisakkaritler (inülin ve pektin)

Tanen ve eser miktarda uçucu yağ taşı^{26,28,149}.

Etki ve kullanılışı

Gentiopikrozit (acılık değeri 12.000) ve amarogentin (acılık değeri 58.000.000) gibi monoterpenoit bileşikler yüksek derecedeki acı tattan sorumludur. Çok küçük miktarın alınmasından sonra bu tat hissedilmektedir. Acı stimülanlar, özellikle dildeki acı reseptörlerine ve gastrointestinal sistemin üst kısmındaki mukozaya direkt olarak etki gösterirler. Böylece tükürük ve mide salgısını stimüle ederler. Bu bileşikler aynı zamanda gastrin sekresyonunda da etkilidir. Drog kolagog etkiye sahiptir^{11,26,28}.

Drog dispeptik şikayetlerde (özellikle gaz ve şişkinlik), iştahsızlık durumlarında endikedir^{11,26,28}. *G. lutea* kökleri pek çok bitkisel çayın bileşiminde (özellikle mide), toz drog, ekstre veya tentür halinde yer almakta ve hazırlanan bu preparatlar iştah açıcı, gaz ve şişkinlik durumlarında kullanılmaktadır²⁶.

Farmakolojik özellikleri

In vitro hayvan deneylerinde ekstrenin, sıçan mide mukoza hücre kültürlerinde mide sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir^{11,28}. Gentiopikrozit'in, farelerde kimyasal ve immünolojik nedenli karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir¹¹. *G. lutea* köklerinin acı maddeleri, mide özsuyu ve safra salınmasını çoğaltarak iştahı artırmaktadır^{11,26}. *G. lutea* köklerinden hazırlanan tentürün köpeklerle oral yolla uygulandığı bir çalışmada, mide özsuyunu % 30 arttırdığı görülmüştür¹⁵⁰.

Sıçanlarda periton içine CCl₄ uygulandıktan bir gün sonra, *G. lutea* kökünün etanol ekstresi, günlük doz 500 mg/kg olmak üzere, iki gün süreyle duodenum içine uygulanmış ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, ekstre uygulanan grupların safra salgılanmasında belirgin bir artış görülmüştür¹⁵¹. *G. lutea* kökü ekstresi anestezi altındaki sıçanların midelerine uygulanmış ve gastrik sekresyonu doza bağlı olarak arttırdığı gözlenmiştir. Aynı zamanda pH üzerinde beklenmedik etkiler olmuş; düşük dozlarda bir değişiklik olmazken, en yüksek dozda pH 4.25'den 4.85'e yükselmiştir. Aynı ekstre pilorik ligasyon testinde, 0.5 ml/kg dozda gastrik ülserasyon oranını etkilememiştir²⁸.

G. lutea kökü infüzyonu, koyunlara günlük dozu 5 g olmak üzere, beslenmeden önce ağızdan verilmiş ve ince bağırsakta enzim salınımını arttırdığı görülmüştür²⁸. Yapılan *in vivo* deneylerde belirgin antiinflamatuvar etkisi tespit edilmiştir. Ayrıca *G. lutea* köklerinin alkol ve petrol eteri ekstreleri sıçanlarda eksizyon ve insizyon testlerinde belirgin yara iyileştirici etki göstermiştir¹⁵².

Klinik alışmalar

Drog üzerinde detaylı ve kontrollü klinik deneyler bugün için eksiktir. Drog üzerinde yapılan klinik çalışmalarda bugüne kadar aşağıda belirtilen bulgular elde edilmiştir.

G. lutea köklerinin alkollü ekstresi tek doz şeklinde oral olarak uygulanmış ve 10 sağılıklı kişide mide sıvısı sekresyonunun arttığı görülmüştür. Aynı deneyde X işınları kontrastı kullanılarak safra kesesinin boşalması izlendiğinde, boşalma süresinin uzadığı ve boşalmanın arttığı gözlenmiştir. Bu durum kolagog etki olarak deęerlendirilmiřtir²⁸.

Çeşitli dispeptik belirtileri (mide yanması, mide ağrısı, kusma, iştahsızlık, kabızlık vb.) olan 205 hastaya 15 gün süresince, günde iki veya üç kez, 240 mg dozda sulu-etanollü *G. lutea* ekstresi verilmiştir. 5 gün sonra vakaların çoğunun belirtilerinde iyileşme gözlenmiş ve çalışmanın sonunda gözlenen ortalama iyileşme oranı % 68 olarak bulunmuştur. İlacın yeterliliği araştırıcılar tarafından hastaların % 31'inde mükemmel, % 55'inde ileride iyi olabilir, % 9'unda orta, % 5'inde ise zayıf olarak deęerlendirilmiřtir²⁸.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Hassas kişilerde baş ağrısı yapabileceği bildirilmiştir^{26,149}. Aşırı dozu bulantı ve kusmaya neden olabilir. Mide ve duodenum ülseri ile hiperasiditesi olan kişilerde kullanılmamalıdır^{28,150}. Gebelik ve emzirme dönemlerinde doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. *G. lutea* ile diğer ilaçların etkileşimi konusunda herhangi bir kayıt bulunmamaktadır^{28,149}.

Dozaj

Yetişkinler:

0.1–2 g drogun 150 ml suda hazırlanmış infüzyonu, dekoksiyonu veya maserasyonu ile % 45–70 etanolde 1:5 oranında hazırlanan tentürden 1 ml, günde en fazla 3 kez kullanılabilir²⁸.

Çocuklar:

4-10 yaş arası çocuklar: 1-2 g drog, alkolsüz formlarda hazırlanmalıdır.

10-16 yaş arası çocuklar: 2-4 g drog, alkolsüz formlarda hazırlanmalıdır²⁸.

Sıvı formdaki preparatları; dispeptik şikayetlerde, tek doz olarak yemeklerden sonra alınmalıdır²⁸. İştahsızlık tedavisinde ise yemeklerden yarım saat önce verilmelidir^{28,150}.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Digestivum-Hetterich S, Enziagil Magenplus.

2.2.1.9. *CARUM CARVI* L.

Carvi fructus

Familya: Apiaceae (Umbellifeare)

Latince adı: *Carum carvi* L.

Türkçe adı: Frenk kimyonu

İngilizce adı: Caraway

Kullanılan kısmı: Meyvaları

Bitkinin yayılışı

Avrupa ve Asya'nın dağlık bölgelerinde yetişen bir bitkidir. Drog elde etmek üzere özellikle Polonya, Almanya ve Mısır'da kültürü yapılmaktadır^{11,16}. Memleketimizde ekimi yapılmamaktadır. Anadolu'nun sulak çayırlarında doğal olarak yetişmektedir²⁷.

Botanik özellikleri

Bu tür 100 cm kadar yükseklikte, beyaz veya soluk pembe çiçekli, parçalı yapraklı, çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Meyvaları 4-6 mm uzunlukta, esmer veya parlak sarımsı esmer renkli, hafif kıvrık, silindir şeklinde ve tüysüzdür. Genellikle yarım meyvalara ayrılmış durumdadır. Her bir yarım meyvada açık sarı renkli 5 kaburga görülür. Kuvvetli kokulu ve baharlı lezzetlidir²⁷.



Resim 14: *Carum carvi* L. genel görünüş



Resim 15: *Carum carvi* L. meyva

Kimyasal Bileşimi

% 3-7 Uçucu yağ içerir. Uçucu yağ; % 50-65 (+)-karvon, % 45 (+)-limonen, % 1.5 karveol ve dihidrokarveol taşır.

% 10-18 Sabit yağ (başlıca petroselinik, linoleik, oleik ve palmitik asit)

Diğer bileşenleri; protein, karbonhidrat, fenolik asit, kafeik asit ve az miktarda flavonoid (kersetin, kemferol ve glikozitleri)^{26,28}.

Etki ve kullanılışı

Sulu ekstresinin spazmolitik etkisi vardır, içeriğindeki karvon spazmolitik etkiden sorumlu başlıca bileşendir. Olgun meyvaların karminatif (gaz çıkartıcı ve rahatlatıcı etki) etkiyi daha çok gösterdiği düşünülmektedir. Bu etkiden içeriğindeki uçucu yağ sorumlu tutulmaktadır. Uçucu yağ gastrik mukozada lokal stimülasyonla nervus vagusu uyarak, mide tonusu ve ritmik kontraksiyonun artmasına neden olmaktadır. Böylece midedeki gazın çıkartılmasını ve mide sekresyonunun artmasını sağlamaktadır^{26,44,153}.

Meyvaların uçucu yağı kuvvetli fungusit etkiye (nistatin'den daha güçlü) sahiptir²⁶.

Drog dispepsi, hafif gastrointestinal kramp ve gaz şikayetlerinde kullanılmaktadır^{11,26,45,154}. İnfantlarda gaza bağlı koliklerde önerilmektedir^{26,45,155}.

M. piperita yağı ile kombine kullanımı oldukça yaygındır.

Farmakolojik özellikleri

Antispazmodik etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, *Carum carvi* meyvasının etanollü ekstresinden (ekstrede drug/etanol oranı 1/3.5'dur) 2.5 ve 10 ml/l verilerek, asetilkolin ve histaminle indüklenen kobay ileumundaki etkisi araştırılmıştır. Asetilkolin ve histaminle oluşan spazmı, doz bağımlı olarak azalttığı izlenmiştir. Histaminle oluşan maksimum kontraktileti azalttığı görülmüştür¹⁵⁴. Benzer bir çalışma modelinde *C. carvi* ekstresi 2.5 ve 10 ml/l verilerek, karbakolle oluşturulan kontraktileti de azalttığı gösterilmiştir¹⁵⁶.

C. carvi yağının spazmolitik etkisi, kobay trakeum düz kaslarında gösterilmiştir. *C. carvi* yağının 27 mg/l'si kontraksiyonların şiddetini % 50 oranında azaltmıştır. Elektrik stimülasyonuyla oluşturulan kontraksiyonlarda ise antispazmodik etkisi görülmemiştir¹⁵⁷.

Klinik çalışmalar

50 mg *C. carvi* yağı içeren kapsüllerin, safra kesesi kontraksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. 7 gönüllünün katıldığı çalışmada, ultrasonografik ölçümlerle safra kesesi volümünde % 90 oranında artış belirlenmiştir. *C. carvi* yağı kapsüllerinin ince bağırsak motilitesini inhibe etmediği gözlenmiştir²⁸.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Umbelliferae veya Compositae karşı hassasiyeti olanların kullanmaması önerilmektedir. Başka ilaçlarla etkileşimi rapor edilmemiştir. Hamilelik ve laktasyon dönemindeki kullanımına ait veriler yetersizdir. Kullanılmaması önerilmektedir^{28,38}.

Dozaj

Kuru meyvaları;

Yetişkinlerde ve 10 yaşından büyük çocuklarda günde 1.5-6 g önerilmektedir. *C. carvi* meyvalarının 1-5 g'ı kullanmadan önce ezilerek, 150 ml kaynamış suda 10-15 dakika bekletilir. Bir fincan sıcak çay günde 1-3 kez içilir^{26,28}.

4-10 yaş arası çocuklarda: 1-4 g/gün

1-4 yaş arası çocuklarda: 1-2 g/gün

1 yaş altı çocuklarda: 1 g/gün²⁸.

C. carvi yağının çocuklardaki dozu;

4 yaşından büyük çocuklarda: 3-6 damla/gün

1-4 yaş arası çocuklarda: 2-4 damla/gün

1 yaş altı çocuklarda: 1-2 damla/gün²⁸.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Enteroplant, Enterokan.

2.2.1.10. ARTEMISIA ABSINTHIUM L.

Absinthii herba

Familya adı: Asteraceae

Latince adı: *Artemisia absinthium* L.

Türkçe adı: Pelin otu

İngilizce adı: Wormwood

Kullanılan kısmı: Toprak üstü kısımları, çiçekli ve dallı yaprakları

Bitkinin yayılışı

Bitkinin vatanı Avrupa ve Asya'dır. Türkiye'de Kuzey, İç ve Güney Anadolu'da doğal olarak yetişmektedir^{26,27}.

Botanik özellikleri

1 m'ye kadar boylanabilen, küçük, soluk sarı kapitulumlu çiçekli ve çiçekleri salkımlar halinde toplanmış, grimsi renkli çok parçalı yaprakları sık tüylerle örtülü, çalimsı, aromatik ve karakteristik kokulu çok yıllık bitkilerdir⁵³.

Kimyasal bileşimi

% 0.2-1.5 oranında uçucu yağ taşır ve bu uçucu yağda 50 kadar mono- ve seskiterpen bileşik bulunmaktadır. Miktarları yağın elde edildiği kemotipe bağlı olarak değişir. % 40 ve üzeri gibi yüksek oranlarda *cis*-epoksiosimen, β - veya α -tuyon, *trans*-sabinilasetat ve krizantenilasetat,

daha az miktarlarda tujan, tuyol, linalol, sineol, α -bisabolol, β -kurkumin ve spatulenol mevcuttur^{26,137}.

% 0.15-0.4 oranındaki acı maddeler nedeniyle drogun acılık değeri 10.000-15.000'dir. Acı madde olarak seskiterpen laktonlar; absintin (% 0.20-0.28), anabsintin, artabsin, matrisin taşır. İnce tabaka kromatografi (İTK) çalışmalarında pelenolitler'den hidropsipelenolit tespit edilmiştir^{26,137}.

Flavonoitler ve çeşitli fenolik bileşikler (kafeik ve diğer fenolik karboksilik asitler) ihtiva etmektedir²⁶.

Az miktarda poliasetilenler içermektedir²⁶.



Resim 16: *Artemisia absinthium* L. genel görünüş

Etki ve kullanılışı

19. yy'da *Artemisia absinthium*'dan hazırlanan "absent" isimli likörler yaygın olarak kullanılmıştır. Bir stimulan olarak oldukça popülerken, mental bozukluklara neden olduğu için sonradan içkilerin içeriğinden çıkarılmıştır^{11,27}.

Bitkinin herbası yaygın olarak çay şeklinde kullanılmaktadır. Tonik, koloretik ve karminatif olarak kullanımı oldukça yaygındır. İntestinal ve safra sistemi yollarında spazmodik rahatsızlıklarda endikedir. Özellikle soğuk algınlığı sonrası görülen iştahsızlık durumlarında, dispeptik şikayetlerde ve safra yolu diskinezilerinde kullanılmaktadır. Ayrıca antihelmintik etkisi olduğu bildirilmiştir^{11,26,158}.

Dekoksiyonu halinde yara temizlemede ve böcek sokması durumlarında kullanılmaktadır¹³⁷.

Farmakolojik özellikleri

Antidispeptik, hepatoprotektif, antimikrobiyal, antimalaryal, antipiretik, analjezik ve sedatif aktiviteleri olduğu bildirilmiştir²⁸. 5 g *A. absinthium*'a eşdeğer bir dekoksiyon, intravenöz uygulamadan sonra köpeklerde safra salgısının 3 kat artmasına sebep olarak, koloretik etki göstermiştir¹⁵⁹. Absintin oral yoldan köpeklere verildiğinde, gastrik sıvıların sekresyonunu stimüle etmiş ve mide asiditesini artırmıştır. Absintin sonda ile doğrudan mideye verildiğinde aynı etki görülmemiştir. Acı tadından dolayı dildeki reseptörleri uyarak refleks yoluyla gastrik sekresyonu stimüle ettiği bildirilmiştir^{11,159}.

A. absinthium'un % 80'lik metanollü ekstresinin oral olarak verilmesinden sonra kemirgenlerde hepatoprotektif etki gözlenmiştir. 1

g/kg dozdaki asetaminofen, farelerde %100 ölüm oranına sebep olurken, hayvanlara önceden 500 mg/kg ekstre uygulanması ölüm oranını % 20'ye düşürmüştür. Önceden sıçanlara 2x500 mg/kg ekstre ile 2 gün süreyle uygulama yapıldığında, 640 mg/kg asetaminofen ve 1.5 ml/kg karbontetraklorürün yol açtığı serum glutamat okzaloasetat transaminaz ve glutamat piruvat transaminaz artışları önlenmiştir. Tedavi sonrası, ekstremin 6 saat aralıklarla verilen üç dozu ile asetaminofenin yol açtığı hepatik hasar sınırlanırken, karbontetraklorürün yol açtığı hepatotoksisitede belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir¹⁶⁰.

Klinik çalışmalar

Yapılan bir klinik çalışmada, *A. absinthium*'un alkollü ekstresi (20 mg kuru alkollü ekstre 10 ml su ile süspande edilmiştir) 15 hepatopati hastasına mide sondası yoluyla uygulanmıştır. Hareketsizlik aktivitesi ile karşılaştırıldığında, duodenal sıvıdaki α -amilaz, lipaz, bilirubin ve kolesterol ölçümleri, gastrointestinal sekresyonların belirgin bir şekilde arttığını göstermiştir²⁸.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Şu ana kadar belirlenmiş herhangi bir yan etkisi yoktur¹³⁷. Gastrointestinal sistemde stimülasyon ve midede irritasyon yapabileceğinden dolayı, mide ve duodenum ülseri olanlar kullanmamalıdır. Gebelik döneminde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. Taşıdığı tıyın'dan dolayı preparatlarının da uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir. Sürekli olarak 3-4 haftadan fazla kullanılmamalıdır³⁸.

İlaç etkileşimleri konusunda herhangi bir kayıt yoktur. Aşırı dozlarında kusma, şiddetli diyare, idrar retansiyonu ve sersemlik hali meydana getirebilir²⁸. Alkollü preparatlarının yüksek dozu veya uçucu

yağının kullanılması santral sinir sistemi rahatsızlıklarına neden olabilir. Bu rahatsızlıklar da konvülziyonlara ve sonuçta bilinç kaybı ve ölüme yol açabilir. Yaygın olarak kullanılan *A. absinthium* preparatlarının kullanımından kaynaklanabilecek toksisite riskinin çok düşük olduğu kabul edilmektedir^{11,28}.

Dozaj

Yetişkinler:

Dahilen infüzyonu halinde; 1-1.5 g drog, 150 ml sıcak su üzerine ilave edilerek, 10 dakika demlendikten sonra süzülür. İştahsızlık için yemeklerden yarım saat önce, kolagog olarak ise yemeklerden sonra günde 3 kez içilmesi tavsiye edilir.

Dekoksiyonu halinde; 1-1.5 g drogdan hareketle 150 ml su kullanılarak dekoksiyon hazırlanır. Günde 3 kez içilebilir.

Tentürü günde 3 defa, 10-30 damla, acı tadından dolayı bir miktar su ile seyreltilerek alınır. Sıvı ekstresi günde 3 defa 1-2 ml dozda kullanılır. Doz kişinin acıya duyarlılığına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Çocuklar: Vücut ağırlığı ile orantılı olarak çocuk dozu ayarlanır¹³⁷.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Nat Pelynku Praveho.

2.2.1.11. *TARAXACUM OFFICINALE* WEBER

Taraxaci radix

Taraxaci folium

Familya adı: Asteraceae

Latince adı: *Taraxacum officinale* Weber

Türkçe adı: Karahindiba

İngilizce adı: Dandelion

Kullanılan kısmı: Kökleri ve yaprakları

Bitkinin yayılışı

Geniş olarak kuzey yarım kürenin sıcak bölgelerinde yayılış göstermektedir²⁶.

Botanik özellikleri

Taraxacum Wigg. yaklaşık olarak 30-57 varyetesi ve dokuz seksiyonu ile kuzey yarım kürede yayılış gösteren büyük bir genustur. Avrupa'da *Taraxacum officinale* Weber tıbbi amaçlı kullanılmaktadır. Geleneksel Çin tıbbında ise *Taraxacum platycarpum* Dahlst'dan faydalanılmaktadır¹⁶¹.

T. officinale, kalın ana kök meydana getiren, 15-30 cm boya ulaşan, çok yıllık otsu bir bitkidir. 60-100 cm boyunda kökleri vardır. Koyu kahverengiden siyahımsı renge kadar değişebilen köklerin dış yüzeyleri uzunlamasına kıvrımlıdır. Köklerin kesilince yeni bitkiler üretme yeteneği vardır. Yaprakları rozet şeklinde ve runsinat, kapitulumları yalnızca sarı

ligulat çiçeklerden oluşmuştur. Meyva olgunlaşınca, tepesinde bulunan ve şemsiyeye benzeyen papusu sayesinde rüzgarla uçar ve dağılır^{26,53,161}. Drog elde etmek amacıyla doğal olarak yetişen ve kültürü yapılan bitkilerden faydalanılmaktadır. Drog bitkinin çiçeklenme periyodundan önce toplanır. Bitkinin temininde başlıca Bulgaristan, sonra eski Yugoslavya, Romanya, Macaristan ve Polonya yer almaktadır. Ayrıca İngiltere'den de drog temin edilmektedir²⁶.



Resim 17: *Taraxacum officinale* Weber genel görünüş

Kimyasal bileşimi

Köklerinin bileşenleri:

Seskiterpen laktonlar; ödesmanolitler (tetrahidroridentin B ve taraksakolit-O- β -glukopiranozit), guyanolitler (11 β ,13-dihidrolaktusin ve ikserin D)

Triterpenler ve fitosteroller bulunmaktadır

Fenolik bileşikler ve flavonoidler vardır

Polisakkaritler; inülin bakımından zengindir. Köklerin inülin içeriği baharda % 2 iken, sonbaharda % 40'a ulaşır^{26,28,161}.

Topraküstü kısmının bileşenleri:

Seskiterpen laktonlar; germakronolitler (taraksinik asit β -glukopiranozil esteri ve 11,13-dihidro türevi)

Triterpenler; triterpen esterleri ve serbest triterpenoller (α - ve β -amirin, lupeol, taraksterol ve sikloartenol)

Fitosteroller (β -sitosterol, stigmasterol ve kampesterol)

Flavonoidler (başlıca apigenin ve luteolin türevleri)

Hidrosinamik asitler (kikoric, momokafeoil tartarik ve klorojenik asit)

Kumarinler (kikhorin, eskulin)

Mineraller (Yüksek miktarda potasyum, kuru yapraklarda % 4.5'in üzerinde) taşımaktadır^{26,28,161}.

Etki ve kullanılışı

Taraxacum uzun yıllardır tedavi amacıyla kullanılan bir bitkidir. *Taraxacum*'un tedavi amacıyla ilk olarak, 10-11. yüzyıllarda Arap doktorları tarafından karaciğer ve dalak hastalıklarında kullanıldığı belirlenmiştir¹⁶². 16. yy'dan beri Almanya *Taraxacum*'un batı dünyasındaki kullanımına oldukça geniş destek vermiştir. Alman fizikçi ve botanikçi Leonard Fuchs (1543), gut hastalığı, diyare, ödem, dalak ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde *Taraxacum* kullanımını bildirmiştir. Kuzey Amerika yerlileri tarafından kök ve herbalardan hazırlanan dekoksasyon ve infüzyonları böbrek hastalıkları, dispepsi ve göğüste yanma hissinin tedavisinde kullanılmıştır¹⁶². Bunun dışında drog tıpta kan temizleyici olarak bilinmekte, artrit ve romatizmal hastalıkların tedavisinde, ekzama ve diğer deri hastalıklarının iyileştirilmesinde ve laksatif etkisinden dolayı kullanılmaktadır²⁶. Almanya'da taze bitkinin suyu ve dekoksasyonu ile yapılan özler bahar kürü olarak kullanılır. Bitkinin dekoksasyonu, Meksika'da diabetes mellitus tedavisinde kullanılır¹⁶¹. Türkiye'de halk arasında bitkiden laksatif, diüretik ve antidiyabetik olarak faydalanılmaktadır^{163,164}.

Taraxacum'un modern bitki monografları, köklerinin hepatik stimülan olarak, yapraklarının diüretik ve koloretik olarak kullanıldığını bildirmiştir. Ayrıca, karaciğer ve safra kesesi fonksiyonlarının düzenlenmesinde, dispepside, iştahsızlıkta ve diüretik etkinin istendiği romatizmal hastalıklarda ve böbrek taşı oluşumunu önlemede destek tedavisi olarak önerilmektedir. *T. officinale*'nin tedavi edici etkileri taşıdığı seskiterpenlere dayandırılmaktadır^{26,28,45}.

Farmakolojik özellikleri

Uzun yıllardır bitkinin koloretik, kolagog, diüretik, laksatif, antiromatizmal, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antioksidatif, antiallerjik, antikoagülan, antitrombotik, prebiyotik, analjezik ve antihiperglisemik etkileri ekstrelerine veya doğrudan bitkinin kendisinin kullanımına dayandırılmıştır. Özellikle sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde, karahindibanın geleneksel kullanımı farmakolojik gelişmelerle desteklenmektedir¹⁶¹.

Koloretik etkiye ait literatür bilgileri 20. yy başlarında elde edilmeye başlanmıştır. Tüm bitkiden hazırlanan alkollü ekstrenin farelere intraduodenal uygulanmasından sonra, safra sekresyonunda % 40'lık bir artış belirlenmiştir¹⁶⁵. *T. officinale*'nin yapraklarından hazırlanan alkollü ekstrenin farelere intraduodenal verilmesinden sonra da safra sekresyonunda belirgin bir artış gözlenmiştir¹⁶⁶. Bir başka çalışmada, karahindiba ekstresinin farelerde safra akışını % 12 arttırdığı belirlenmiştir¹⁶⁷.

Taze bitki köklerinin dekoksasyonu intravenöz olarak köpeklere verildiğinde, 30 dakika boyunca safra sekresyonunu artırmıştır²⁸.

Bitkinin kök ve yaprak ekstralarının diüretik ve saluretik etkisi gösterilmiştir. Ayrıca yaprakların taşıdığı yüksek potasyum içeriğinden dolayı, furosemid grubu diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybına bağlı yan etkilerin bunda gözlenmediği bildirilmiştir¹⁶⁸.

T. officinale kök ve yaprak ekstralarının antioksidatif aktivitesi çeşitli modellerde gösterilmiştir¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Bitki üzerinde klinik çalışmalara ait veriler yetersizdir²⁸.

Yan etki, kontrendikasyon ve ilaç etkileşimleri

Birçok araştırmada, *T. officinale*'nin toksisitesi, önemli herhangi bir toksin veya alkaloid içermediği için çok düşük olarak bulunmuştur^{28,172}. İçeriğindeki seskiterpen lakton taraksinik asit'e bağlı olarak, allerjik kontakt dermatite neden olabileceği bildirilmiştir¹⁷³⁻¹⁷⁵. Safra kanalı tıkanıklığında, obstruktif ileusta önerilmemektedir²⁸.

Dozaj

Taraxaci folium için;

Yetişkinlerde: 4-10 g bitki veya hazırlanan infüzyonu günde 3 defa; 2-5 ml tentür (1:5, etanol % 25 v/v) günde 3 defa; 5-10 ml taze yaprak suyu günde iki kere oral olarak verilmesi önerilmektedir²⁸.

Taraxaci radix için;

Yetişkinlerde: 3-5 g bitki veya 5-10 ml tentür (1:5, etanol % 25 v/v) günde 3 defa oral verilmesi önerilir²⁸.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya:

Gallentee, Carvicum, Justogen mono, Kneipp Lowenzahn-Pflanzensaft,
Taraleon.

2.2.2. KARIŞIM HALİNDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLER

Birkaç bitki ekstresinin karışımından oluşan bitkisel ilaçlar, tek bitki ihtiva eden preparatlara göre çok sayıda sekonder fitokimyasal bileşik içermektedir.

Preklinik ve klinik çalışmalarda aktif bir bitki ekstresinin farmakolojik etkisi, çoğu zaman tek bir ana bileşene dayanmaktadır. Birden fazla bitkisel ekstre içeren preparatlarda ise bileşenlerin farmakolojik ve tedavi edici etkilerinin içerdikleri aktif moleküllerin sinerjik etkisi ile olduğu bilinmektedir. Bileşenlerin tek başına farklı farmakolojik hedefler üzerinden etki gösterdiği düşünülerek, birkaç aktif bileşenin sinerjik etkileri açıklanmaktadır. Günümüzde bitki ekstreleri için sinerjik etkinin tam olarak nasıl ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte, preparatın etkisinin farklı bileşenlerin ayrı ayrı etkileri toplamından daha fazla olduğu görülmektedir^{176,177}.

Karışım halinde hazırlanan bitkisel ilaçların fonksiyonel dispepsi tedavisinde terapötik etkiye sahip olduğu bir çok prospektif, plasebo kontrollü klinik çalışma ile gösterilmiştir^{23,178-180}.

2.2.2.1. STW 5 (IBEROGAST®)

STW 5 farmakolojik olarak uygun özellikler taşıyan farklı bileşenlerin standardize edilmiş bir kombinasyonudur. Bu uygun özellikler, gastrointestinal motiliteyi azaltma, mide asit salgısını azaltma, antiinflamatuvar etki, antioksidan ve radikal yakalayıcı etkiler şeklindedir. Bu ilaç kombinasyonunun etkileri, fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında hedeflenen tedavi prensipleriyle uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle STW 5, dispepsi ve bununla ilgili motilite bozukluklarında sık olarak kullanılmaktadır. STW 5 çok hedefli farmakolojik etkisi nedeniyle, fonksiyonel dispepside, irritabl mide ve irritabl barsak sendromunda kullanılmaktadır^{20,176,180-182}.

Bileşenleri

STW 5 dokuz farklı bitki ekstresinin kombinasyonundan oluşmaktadır^{176,181}:

1. *Iberis amara* L. (Bitter candytuft)
2. *Angelica archangelica* L. (Angelica, melek otu)
3. *Matricaria recutita* L. (Chamomile, mayıs papatyası)
4. *Carum carvi* L. (Caraway, frenk kimyonu)
5. *Silybum marianum* L. (Milk thistle, meryem ana diken)
6. *Melissa officinalis* L. (Lemon balm, oğul otu)
7. *Mentha piperita* L. (Peppermint, nane)
8. *Chelidonium majus* L. (Greater celandine, kırlangıç otu)
9. *Glycyrrhiza glabra* L. (Liquorice, meyan)

Bu bitkilerin kullanılan kısımlarıyla birlikte oranları şöyledir^{181,183}: 100 ml STW 5 % 31 etanol ve aşağıdaki etanollü taze bitki ekstraktlarını içerir.

1. <i>Iberis amara</i> totalis	(1:1.5-2.5)	15.0 ml
2. Angelica root	(1:2.5-3.5)	10.0 ml
3. Chamomile flower	(1:2.5-3.5)	20.0 ml
4. Caraway fruit	(1: 2.5-3.5)	10.0 ml
5. Milk thistle fruit	(1:2.5-3.5)	10.0 ml
6. Lemon balm leaf	(1:2.5-3.5)	10.0 ml
7. Peppermint leaf	(1:2.5-3.5)	5.0 ml
8. Greater celandine herb	(1:2.5-3.5)	10.0 ml
9. Liquorice root	(1:2.5-3.5)	10.0 ml



A



B

Resim 18: A) *Glycyrrhiza glabra* L. genel görünüş
B) *Angelica archangelica* L. genel görünüş



A



B



C



D

Resim 19: A) *Chelidonium majus* L. genel görünüş
B) *Cynara scolymus* L. genel görünüş
C) *Iberis amara* L. genel görünüş
D) *Mentha x piperita* L. genel görünüş



A



B



C

Resim 20: A) *Matricaria recutita* L. genel görünüş
B) *Melissa officinalis* L. genel görünüş
C) *Carum carvi* L. genel görünüş

STW 5'in bileşiminde yer alan bitkilerin kimyasal bileşimleri

STW 5'in bileşiminde yer alan bitkilerin her birinde çok sayıda sekonder metabolit yer almaktadır. Preparatın bileşiminde 350'den fazla farklı kimyasal bileşen tespit edilmiştir (Tablo 2). Tablo 2'de STW 5'in içerdiği kimyasal maddeler sınıflandırılarak kimyasal bileşenlerinin sayısı verilmiştir¹⁷⁶.

Preparatın ihtiva ettiği kimyasal maddeler beş ana grup altında toplanmaktadır¹⁷⁶:

1. Terpenler (seskiterpenler ve monoterpenler)
2. Uçucu yağlar
3. Kumarinler
4. Flavonoidler
5. Fenol karboksilik asitler

STW 5'in farmakolojik etkileri

STW 5'in bileşiminde yer alan bitkilerin taşıdığı çok sayıda sekonder metabolitten dolayı preparatın 200 kadar farmakolojik aktivitesi tespit edilmiştir^{20,176,181,182}.

Preparatın farmakolojik etkileri beş ana başlık altında toplanmaktadır^{176,45}:

1. Gastrointestinal sistem tonisitesi üzerinde prokinetik etki
2. Gastrointestinal sistemde spazmolitik etki
3. Antisekretuar etki (mide asit üretimi inhibisyonu, antiülser etki)
4. Antiinflamatuvar etki
5. Antioksidan ve radikal yakalayıcı etki

Tablo 2: STW 5'in ana madde sınıfları ve sekonder fitokimyasal bileşenlerinin bazıları

Madde Grubu	Iberis amara totalis	Angelica root	Chamomile flower	Caraway fruit	Milk thistle fruit	Lemon balm leaves	Peppermint leaves	Celandine herb	Liquorice root	STW 5
Flavonoitler	7 ^a	1	36	9	20	4	12		17	106
Monoterpenler		11	5	8 ^e		9	20 ^h			53
Fenol karboksilik asit, depsitler			5	15		12 ^g	4	12		48
Fenil propanoitler				15					4	19
Alkaloitler								15		15
Furanokumarinler		13		2						15
Kumarinler		4 ^c	4	1					4	13
Triterpenler						7	4		2	13
Bitki asitleri		7						3 ⁱ		10
Seskiterpenler		4	14 ^d	1		3	1			9
Steroller, steroitler					4		1		2	7
Yağ asitleri				6						6
Dihidrofuranokumarinler		5								5
Uçucu yağ			1 ^d	1 ^e		1	1 ^h		1	5
Biyojen aminler					2 ^f			2		4
Kukurbitasinler	4 ^b									4
Makrosiklik laktonlar		4								4
Glukosinolatlar	3									3
Saponinler									2 ^j	2
Sipro eter			2							2
Alkanlar							1			1
Dihidroksikumarin			1							1
Lektinler	1									1
Sinapik asit esterleri	1									1
Toplam	16	53	57	69	29	36	44	32	32	368

Droglardaki karakteristik bileşenler: a, kemferol-3, 4-*O*-diglukozil-7-*O*-ramnozit; b, kukurbitasin E ve I; c, ostol; d, bizabolol oksit A; e, karvon; f, *N*-maloniltriptofan; g, rosmarinik asit; h, mentol; i, kelidonik asit; j, glisirizik asit

Tablo 3: STW 5'in motilite üzerine etkili kimyasal madde grupları

Madde Grubu	İberis amara totalis	Angelica root	Chamomile flower	Caraway fruit	Milk thistle fruit	Lemon balm leaves	Peppermint leaves	Celandine herb	Liquorice root	STW 5
Monoterpenler		3		1	1	4	4			13
Alkaloitler	2							10		12
Flavonoitler	2		2	1			4			9
Seskiterpenler		1	4	1	1		1			8
Fenilkarboksilik asit		2		2		2		1		7
Uçucu yağ			1	1		1	1		1	5
Fenil propanoitler		2	1							3
Kumarinler		1	1							2
Furanokumarinler		1								1
Saponinler									1	1
Spiro eter		1								1
Toplam	4	10	10	6	2	7	10	11	2	62

Gastrointestinal motiliteyi düzenleyici etkiler

Motilite düzenleyici etkiler (spazmolitik ve antispazmodik etkiler) en az 7 madde sınıfında yapılan *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, uçucu yağlar, seskiterpenler (bizaboller), kumarinler, flavonoidler, monoterpenler, alkaloidler ve fenol karboksilik asitler STW 5'in gastrointestinal motilitedeki etkilerinden sorumlu bulunmuştur (Tablo 3)¹⁷⁶. Hemen hemen tüm çalışmalarda STW 5'in izole ileumda spazmolitik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir^{20,176,181,182}.

STW 5'in motilite düzenleyici etkisi barsaklar üzerinde iki farklı mekanizma ile olmaktadır:

1. Barsak spazmını gevşetici^{181,184-186} ve atonik barsakları tonik hale getiren mekanizma^{187,188}.
2. Lokal etkiler; mide korpus ve fundusunda gevşetici, antrumunda ise tonik etkiler^{20,189}.

Barsak spazmını gevşetici ve atonik barsakları tonik hale getiren etki:

STW 5'in gastrointestinal fitoterapötik etkisi randomize, çift kör çalışmalarda test edilmiş^{180,190,191} ve *in vitro* ortamda intestinal preparatlarda kontraktile üzerine etkisi gösterilmiştir^{187,188,192}.

Bir başka *in vitro* çalışmada STW 5 ve bileşenlerinin, histaminle indüklenen kontraksiyonlar ve spontan motilite üzerine olan etkileri kobaylardan elde edilen barsak örneklerinde incelenmiştir. Karşılaştırma için spazmolitik etkili papaverin kullanılmıştır. Etkilerin çoğu *A. archangelica* köküne ve *M. recutita* çiçeğine bağlıdır. *C. majus* ekstresinde bu etki görülmezken, bitkiden elde edilen alkaloid kelidonin'in ise güçlü inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. *G. glabra* kökü ve *S.*

marianum'un az miktarda zıt etkiler gösterdiği, glisirizik asit ve silibin'in ise etkisiz olduğu tespit edilmiştir¹⁸¹.

Spontan peristaltik hareketler üzerine etkileri incelendiğinde ise, *C. majus* hareketlerin şiddetini ve sıklığını artırırken, *M. recutita*, *M. officinalis* ve *M. piperita* hareketlerin sıklığını azaltıcı etki göstermiştir. Ayrıca *I. amara*, *M. piperita* ve *M. officinalis* hareketlerin şiddetini azaltıcı etki göstermiştir. Papaverin 10 µM konsantrasyonda STW 5'den daha az etkili bulunurken, 50 µM değerinde tüm bitkisel ekstraktlardan daha güçlü bulunmuştur¹⁸¹.

Ekstrelerin spazmolitik etkileri farklı modeller kullanılarak ta incelenmiş ve STW 5'in terapötik etkinliği önemli bulunmuştur^{154,157,193,194}. STW 5'in asetilkolin ve histaminle indüklenen barsak kontraksiyonlarını da inhibe ettiği açıklanmıştır. Asetil kolin üzerine en fazla *M. piperita* yapraklarının etkili olduğu belirlenmiştir^{187,188}.

Bir başka çalışmada, STW 5'in ince ve kalın barsağın elektrofizyolojisi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla düz kas hücreleri ve sirküler kas tabakasının verdiği intrasellüler cevaplar mikroelektrot teknikleriyle kaydedilmiştir. İnce barsakta yavaş dalgaların sıklık ve şiddeti, proksimal kolonda eksitator ve inhibitör nörotransmisyon ve istirahat membran potansiyeli izlenmiştir. STW 5, doz bağımlı olarak ince ve kalın barsak düz kas hücrelerinde istirahat membran potansiyelinde önemli derecede depolarizasyon yapmıştır. Bu depolarizasyon düz kas eksitabilitesini etkilerken, hiçbir toksik etki gözlenmemiştir ve depolarizasyonun geri dönüşümlü olduğu gözlenmiştir. Bu depolarizan etkiden başlıca *M. recutita*, *A. archangelica* ve *C. majus*'un sorumlu olduğu bulunmuştur¹⁸².

Aynı çalışmada, STW 5'in eksitator ve inhibitör nörotransmisyonu ve yavaş dalga ritmini değiştirdiği de görölmüştür. Eksitator nörotransmisyonu kolonda önemli derecede azaltmazken, inhibitör nörotransmisyonu azalttığı izlenmiştir. STW 5'in önemli derecede yavaş dalgaların sıklığını ve şiddetini azalttığı da görölmüştür. Yavaş dalgalardaki bu etkisi, dokuz ayrı bitki ekstresinin etkilerinin toplamı sonucu gözlenmiştir. Bitki ekstrelerinin etkileri řöyledir¹⁸²:

- *A. archangelica* kökü ve *M. recutita* çiçekleri yavaş dalga aktivitesini tamamen bloke etmiştir.
- *I. amara* sıklık ve şiddeti artırmıştır.
- *C. majus* yavaş dalganın sıklık ve şiddetini azaltmıştır.
- *M. piperita* yaprakları sıklığı azaltmış ve şiddeti değiştirmemiştir.
- *G. glabra*, *C. carvi* ve *M. officinalis* düz kas hücrelerinin elektrofizyolojik özelliklerini etkilememiştir

Eksitator nörotransmisyon, kolinerjik eksitator nöronal yol ile oluşmaktadır ve STW 5'in buraya etki etmediği gösterilmiřtir¹⁹⁵. Bunun aksine STW 5'in inhibitör nörotransmisyonu azalttığı bildirilmiřtir¹⁹⁶.

Lokal etkileri (mide korpus ve fundusunda gevşetici, antrumunda ise tonik etkiler):

STW 5'in lokal etkileri, *in vitro* modelde gastrik motilite üzerine etkisi incelenerek değerlendirilmiştir. Kobay midesinin fundus, korpus ve antrumundaki sirküler ve longitudinal kaslardan preparatlar hazırlanarak değerlendirmeler yapılmıştır. İzometrik basınç kaydedicileri kullanılarak, kas strip preparatlarının *in vitro* motilitesi kaydedilmiştir^{20,197}. Etanolün gastrointestinal motilite üzerine etkileri bilindiđinden¹⁹⁸, çalışmada STW 5 etanolden arındırılarak kullanılmıştır. STW 5 fundus ve

korpus kas örneklerinde reversibl doz bağımlı spazmolitik etki sağlamıştır ($p<0.05$)^{20,197}. STW 5'in inhibitör etkisine ek olarak, küçük ve geçici kas kasılması fundus ve korpus kaslarında gözlenmiştir. Bu etkinin reversibl ve doza bağılı olmadığı tespit edilmiştir. STW 5 antrum kas örneklerinde en düşük dozda dahi, kontraksiyon gücünü uzun süreli arttırarak doğrudan indüklemiştir ($p<0.05$). Bu etkinin de reversibl olduğu izlenmiştir^{20,197}.

STW 5'in antral kontraksiyonlardaki anlamlı artışı sağlayıcı etkisi muskorinerjik antagonist atropin tarafından bloke edilememiştir. Bu da STW 5'in düz kas hücrelerine direkt etkili olduğunu ve etkisinin sinir iletimiyle olmadığını göstermiştir. Nitrik oksit (NO) sentaz inhibitörü L-NAME, STW 5'in kas gevşetici etkisini bloke edememiştir, bu da NO cevabın bu yolda etkisi olmadığını göstermiştir¹⁹⁷.

STW 5 gastrik motilite üzerine çoklu ve lokal etkiler göstermiştir. İçeriğindeki dokuz bileşenden, üçü (*A. archangelica*, *M. recutita* ve *G. glabra* ekstreleri) gastrik fundus ve korpusta STW 5 ile benzer spazmolitik etkilere neden olmuştur. Sirküler ve longitudinal kaslarda ki spazmolitik etkinin reversibl olduğu izlenmiştir. Bu etkilerin doz bağımlı olduğu gözlenmiştir. *A. archangelica* kökü en güçlü spazmolitik etkiyi yapan bileşen olarak belirlenmiştir. *A. archangelica* kökünün aynı zamanda STW 5 gibi antrum kontraksiyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bunun aksine, diğer dört bileşenin (*C. majus*, *M. officinalis*, *C. carvi* ve *I. amara* ekstreleri) gastrik fundus ve korpusta kontraksiyon yaptıkları ve bu etkinin oldukça az olduğu görülmüştür. Geriye kalan iki bileşen *M. piperita* yaprakları ve *S. marianum* ekstreleri tutarlı bir cevap göstermemiştir. Hiçbir bileşenin antral motilite üzerine inhibitör etki göstermediği izlenmiştir²⁰.

Çalışmalarda midenin fundus, korpus ve antrum kısmının üçünde birden spazmolitik etki sağlayan bir bileşene rastlanmamıştır.

Sonuçlar aynı bileşenin fundus ve korpus kas striplerine tek spesifik etki oluşturduğunu ve antral kas striplerinde zıt etkiye neden olduğunu göstermiştir. STW 5'in etkilerinin ve bileşenlerinin ayrı ayrı etkilerinin sinir sisteminden bağımsız olduğu izlenmiştir¹⁹⁷.

STW 5'in içeriğindeki farklı bileşenlerin, farklı etki mekanizmalarından kaynaklanan bu zıt etkileri, fonksiyonel dispepsi tedavisinde semptomatik başarı sağlamaktadır²⁰.

Antiinflamatuvar etki

Antiinflamatuvar etki STW 5'in en az 7 madde sınıfında yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Flavonoidler, seskiterpenler, kumarinler, monoterpenler ve fenol karboksilik asit bu etkiden sorumlu bulunmuştur. Ayrıca alkaloidler ve kukurbitasinler de bu etkiye katkıda bulunmaktadır¹⁷⁶.

Antioksidatif ve radikal yakalayıcı etki

STW 5 ve bileşenlerinin antioksidatif ve radikal yakalayıcı etkileri *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkiler antiülseratif, ülser protektif ve antiinflamatuvar etkilerle ilişkili olarak değerlendirilmiştir^{181,192,199}.

Klinik Çalışmalar

Fonksiyonel dispepsili hastalarda yapılan klinik çalışmalar ile STW 5'in etkisi araştırılmıştır. Klinik çalışmalar ile STW 5'in fonksiyonel dispepsi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir^{23,178,180,200,201}.

Ülsersiz dispepsili 243 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada, hastalara 3×20 damla STW 5, araştırma preparatı STW 5 II ve plasebo 4 hafta süreyle verilmiştir. STW 5 verilen hastalarda semptomlarda anlamlı derecede azalma olmuştur. STW 5 verilen hastalarda tolerabilite iyi ve çok iyi şeklinde rapor edilmiştir (% 89). Çalışma boyunca toplam 3 yan etki (bronşit, ösefajit, diyare) bildirilmiştir. Bunların tedaviyle ilgisi şüpheli görülmüştür. Bu yan etkilerde laboratuvar ve vital bulgulara değişim izlenmemiştir²⁰².

Bir başka çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmaya 60 fonksiyonel dispepsili hasta katılmıştır. 4 hafta süreyle hastalara 3×20 damla STW 5, araştırma preparatı STW 5-S ve plasebo verilmiştir. STW 5 verilen hastaların semptom skorlarında anlamlı derecede azalma izlenmiştir. Etki ve tolerabilite iyi ve çok iyi şeklinde değerlendirilmiştir. Bir hastada orta derecede bulantı görülmüş ve bunun STW 5 ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Laboratuvar ve vital bulgulara değişim izlenmemiştir¹⁷⁸.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya, fonksiyonel dispepsili 308 hasta katılmıştır. 8 hafta süreyle 3×20 damla STW 5 ve plasebo verilmiştir. 2, 4 ve 8. haftalarda takipler yapılmıştır. Ayrıca 6 ay boyunca iki kere gözlem yapılmıştır. Etkinlik, tolerabilite ve yan etki değerlendirilmesi de yapılmıştır. Etkinlik ve tolerabilite çok iyi şeklinde belirtilmiştir. STW 5 grubunda, 5 tane yan etki (abdominal ağrı, hipersensitivite, alopesi, hipertansiyon, kaşıntı) bildirilmiştir. Hiç biri ciddi etkiler olmamıştır. Laboratuvar ve vital bulgulara değişim gözlenmemiştir¹⁸⁰.

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya, fonksiyonel dispepsili 315 hasta katılmıştır. 8 hafta süreyle 3×20 damla/gün STW 5 ve plasebo verilmiştir. 0, 2, 4 ve 8. haftalarda takipler

yapılmıştır. Etkinlik ve tolerabilite değerlendirilmiştir. 158 hastaya STW 5, 157 hastaya ise plasebo ile tedavi verilmiştir. Tedavi süresince her iki grupta iyileşme görülmüştür. STW 5 grubunda 6.9+/-4.8 oranında iyileşme görülürken, plasebo grubunda 5.9+/-4.3 oranında iyileşme görülmüştür ($p<0.05$). İlaç tolerabilitesi ve güvenilirliği her iki grupta benzer izlenmiştir²⁰³.

STW 5'in etkisi ve tolerabilitesinin prokinetik ajan olan sisaprid'le karşılaştırıldığı çift kör, randomize çalışmaya, dismotilite benzeri fonksiyonel dispepsili 186 hasta katılmıştır. 6 ay sonunda semptomlar değerlendirilmiştir. Her iki grupta da semptomlarda azalma görülmesine rağmen, STW 5 ve sisaprid arasında etkinlik açısından anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır. STW 5'in tolerabilitesi daha yüksek değerlendirilmiştir. STW 5 grubunda iki (abdominal kramp, baş dönmesi ve bulantı), sisaprid grubunda bir (diyare) yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkiler laboratuvar ve vital bulguları değiştirmemiştir²⁰⁰.

Bir başka çalışma ile de; STW 5'in, prokinetik sentetik ilaç olan sisaprid ile eşdeğer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir⁴.

Gözlem ve analizler

Klinik verilerin doğruluğunu kanıtlamak için STW 5'in günlük pratikte kullanımı da değerlendirilmiştir.

STW 5 olarak kullanmaya başlayan, fonksiyonel dispepsili 2267 hasta belirlenerek izleme alınmıştır. Tedaviden 2 ve 4 hafta sonraki takiplerinde semptomlarında belirgin azalma olduğu belirlenmiştir. Hastaların % 27'sinde bir hafta sonra semptomlar azalmaya başlamıştır ve ek bir tedaviye ihtiyaç göstermemişlerdir. Etkinlik iyi ve çok iyi, tolerabilite

çok iyi şekilde değerlendirilmiştir. Yan etki veya diğer ilaçlarla etkileşim bildirilmemiştir²⁰⁴.

STW 5 ve metoklopramid'in karşılaştırmalı farmakoepidemiolojik Kohort çalışması, fonksiyonel dispepsili 961 hastanın katıldığı retrospektif gözlemden oluşmaktadır. STW 5 ve metoklopramid önerilen dozlarda verilmiştir. STW 5 semptomları % 71.6, metoklopramid ise % 62.8 oranında azaltmıştır (p<0.05). Tolerabilite STW 5'de % 90 iken, metoklopramid'de % 70,6 olarak değerlendirilmiştir. STW 5 için yan etki bildirilmezken, metoklopramid kullanan 5 hastada, santral sinir sistemiyle ilgili yan etkiler (vertigo, baş dönmesi gibi) bildirilmiştir¹⁸⁰.

İki retrospektif gözlemde 12 yaş altı 42.000 çocuk izlenmiştir. Etkinlik, tolerabilite, dozaj, ilaç etkileşimleri ve yan etkiler değerlendirilmiştir. Etkinlik iyi ve çok iyi olarak belirtilmiştir. Tolerabilite çocukların % 98'de iyi ve çok iyi şeklindedir. Çocuklara önerilen dozlarda verilen STW 5'e ait yan etki bildirilmemiştir. İlaç etkileşimi de rapor edilmemiştir¹⁸⁰.

Ayrıca STW 5'in etkinliğini değerlendirmek için meta analiz çalışmaları yapılmıştır. Bu analizlerde, fonksiyonel dispepsili hastaların tedavisinde STW 5 ve plasebo kullanılan çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Analizlerde STW 5'in fonksiyonel dispepsili hastalarda plaseboya göre belirgin tedavi edici etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir^{180,191}.

Yan etkileri, toksik etkileri

Madde gruplarından, bir veya ikisinin çok yüksek dozlarında zıt etkilerinden bahsedilebilir. Bunlar alkaloitler (*C. majus*), dihidrofurano-kumarinler (*A. archangelica*) ve seskiterpen laktonlardır (*A. archangelica* ve *M. recutita*)¹⁷⁶.

C. majus ekstresinin uzun süreli uygulanmasında nadir olarak görülen reversibl hepatotoksik reaksiyonlar, içeriğindeki alkaloitlere bağlanabilir. Bu vakaların bilier (safra kesesi ve yollarıyla ilgili) şikayeti olan hastalarda rapor edilmesi tartışmalara neden olmuştur¹⁷⁶. *C. majus* alkaloitleri STW 5'de düşük dozlarda ve 10 kata kadar yükselen değerlerde verildiğinde bu yan etkiyi gösteren vaka rapor edilmemiştir. STW 5 ile verilen tedavide, *C. majus* alkaloitlerinin akut ve uzun süreli oral uygulamalarında dikkate değer toksik veya spesifik hepatotoksik etkiye toksikolojik olarak rastlanılmamıştır¹⁷⁶.

A. archangelica kökü başlıca furanokumarinleri (ksantoksol) içerir. Yüksek dozlarda (1mg/kg vücut ağırlığından yüksek doz) ve yoğun UV A altında fototoksik olduğu rapor edilmiştir²⁰⁵. STW 5'in tedavi edici dozlarının çok üstündeki dozlarda bu etkinin görülebileceği bildirilmiştir. STW 5'in sıçan ve farelerdeki akut testlerinde²⁰⁶ ve ayrıca sıçanlardaki 6 aydan fazla süren kronik testlerinde²⁰⁵ LD₅₀ değerleri bunu desteklemiştir.

Toksikolojik çalışmalarla yan etkileri gösterilmiştir. İnsanlarda günlük doz maksimum 1200 kat ile 600 kat artırılarak yapılan çalışmalarda yan etki görülmediği izlenmiştir (Tablo 4)¹⁸⁰. Klinik araştırmalarda yan etkilerin hızı yavaş olarak değerlendirilirken, diğer maddelerle etkileşimi olmadığı gösterilmiştir²⁰¹.

Tablo 4: STW 5 ile toksikolojik çalışmaların sonuçları

Hayvan deneyleri	Doz (günlük doz)	Toksisite
Akut toksisite	600-1200	Yok
Subkronik toksisite	1200	Yok
Kronik toksisite	1200	Yok
Genotoksisite, mutogenetik, sitotoksisite in vitro /ex vivo	1200'den yukarı	Yok
Reprodüksiyon toksisite (fertilite, teratojenik,embriyotoksik, postnatal gelişim)	300-1200	Yok

Additive etkiler ve mümkün olabilecek toksikolojik etkiler düşünöldüğönde STW 5'in güvenlik profili oldukça yüksek bulunmuřtur¹⁸⁰.

Dozaj

3 x 20 damla/gün

Preparatı

Iberogast®

2.2.2.2. IEROBİNA®

Bileşenleri

Ierobina® dispepsi tedavisinde kullanılan, Brezilya'da geliştirilmiş fitofarmasötik bir üründür²⁰⁷. Ierobina®'nın etanollü ekstresinin içeriğinde bulunan bileşenler;

1. *Solanum paniculatum* L. (Solanaceae)
2. *Remijia ferruginea* D.C. (Rubiaceae)
3. *Jacaranda caroba* D.C. (Bignoniaceae)
4. *Erythraea centaurium* (L.) Borkh. (Gentianaceae)

Bu bitkiler geleneksel olarak gastrointestinal rahatsızlıklarda kullanılan bitkilerdir. Ierobina®'nın bileşimindeki bitkilerden *E. centaurium* Avrupa'ya spesifik bir türken, diğerleri Brezilya'da görülen ve dispepsi tedavisinde kullanılan bitkilerdir²⁰⁷.

Ierobina®'nın bileşiminin detayı Tablo 5'de verilmiştir. Bileşiminde yer alan bitkilerden kuru halde, sulu etanol kullanarak perkolasyon ile hazırlanan ekstrelerden oluşan Ierobina® solüsyonunun (10 ml) içinde, nipagin (120 µg), nipazol (40 µg) ve karamel (160 µL) bulunmakta ve deiyonize su ile 10 ml'ye tamamlanmaktadır²⁰⁷.

Tablo 5: Ierobina®'nın bileşenleri

Bitki ismi	Kullanılan kısım	Ekstre	Üründe ekstre (10 ml)	Kuru ekstre (%)
<i>Solanum paniculatum</i>	Toprak üstü kısımları	% 50 etanol	0.8	2.84
<i>Remijia ferruginea</i>	Gövde	% 15 etanol	0.8	7.95
<i>Jacaranda caroba</i>	Toprak üstü kısımları	% 15 etanol	0.2	4.44
<i>Erythraea centaurium</i>	Çiçekleri	% 20 etanol	0.2	7.27

Geleneksel kullanımı ve kimyasal bileşimleri

Jacaranda caroba gövdesi geleneksel olarak acı tatta, astrenjan (kanamayı durdurucu), diüretik ve antisifilitik olarak, yaprakları tonik ve antisifilitik olarak kullanılmaktadır. Kimyasal bileşiminde ursolik, 2 α -hidroksi ursolik asit, 2 α , 3 α -dihidroksiurs-12-en-28-oik, betulinik, jakarandik ve jakumarik asit taşıdığı bildirilmiştir²⁰⁷.

Remijia ferruginea (syn. *Cinchona ferruginea* St. Hil.) kökleri solucan ilacı olarak kullanılmaktadır²⁰⁸. *Remijia* cinsi kinidin ve benzeri alkaloitleri taşımaktadır. Ancak *R. ferruginea*'nın kimyasal bileşimi üzerine bir çalışma yapılmamıştır²⁰⁷.

Solanum paniculatum yaprakları bronşit ve öksürükte, köklerinin maseratı artritte, meyvaları anemide, kökleri ve meyvaları sarılıkta, hepatitte ve intestinal ateşde kullanılmaktadır. Yapraklarının dekoksasyonu mide rahatsızlıklarında ve bağırsak parazitlerinde önerilmektedir. Steroidal saponinler ve alkaloitleri taşıdığı bildirilmiştir²⁰⁷.

Erythraea centaurium'un üç tipi farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır, bununla birlikte biyolojik aktiviteleri ile ilgili veriler nadir olarak bulunmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde koloretik, antidiabetik, tonik, acı tatta, sindirimi kolaylaştırıcı olarak kullanılmaktadır. Brezilya'da dispepsi, ateş ve parazit tedavisinde kullanılmaktadır. Bileşiminde steroidler, triterpenler ve sekoiridoit glikozitlerini taşıdığı bildirilmiştir²⁰⁷.

Farmakolojik etki

Ierobina[®]'nın etkisini değerlendirmek için yapılan bir hayvan deneyinde sıçanlar kullanılmıştır. İki gruba ayrılan hayvanlara normal ve

yüksek yağlı diyet verilirken, sindirim sisteminde etkisi araştırılan lerobina® 2.16, 4.32 ve 8.64 mg/kg şeklinde üç farklı dozlarda verilmiştir. Sonrasında glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol ve triağılglicerol seviyeleri ölçülmüştür. Karbonhidrat metabolizmasını etkilemediğı görülmüştür. Triağılglicerol seviyelerini artırdığı izlenmiştir. Kolesterol seviyelerini etkilememiştir²⁰⁷.

lerobina®nın, karbakol ile kontrakte edilmiş sıçan ileumunda doz bağımlı gevşetici etki gösterdiği izlenmiştir ($IC_{50} = 0.96 \pm \%0.20$). Etkiler isoprenalin ile karşılaştırılmıştır ($IC_{50} = 6 \times 10^{-6} \pm 1 \times 10^{-7}$). lerobina®nın sıçan ileumundaki relaksan etkisi, isoprenalin'den 10^5 kat daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile lerobina'nın spontan ve karbakol ile indüklemiş ileumda relaksasyon yapıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında lerobina®nın, antidispeptik etki gösteren bir ürün olduğu ve dispepsi tedavisinde endike olacağı bildirilmiştir²⁰⁷.

Preparatı

lerobina®

2.2.2.3. *MENTHA x PIPERITA* L. ve *CARUM CARVI* L.

Menthae piperitae aetheroleum

Carvi aetheroleum

M. piperita ve *C. carvi* uçucu yağlarının intestinal kaslarda spazmolitik etki gösterdiği bildirilmiştir¹⁵⁷. Nane (*Menthae piperitae aetheroleum*, WS[®] 1340; 90 mg) ve kimyon yağının (*Carvi aetheroleum*, WS[®] 1520; 50 mg) hidrofobik taşıyıcı bir galenik faz içerisinde, enterik kaplı kapsüllerde (*Enteroplant*[®]) ülseri olmayan dispepsili hastalarda gastrointestinal semptomları önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. *M. piperita* ve *C. carvi* yağı kombinasyonu içeren enterik kaplı preparat *Enteroplant*[®] fonksiyonel dispepsili hastalarda oldukça çok kullanılmaktadır^{179,209,210}.

Klinik çalışmalar

24 sağlıklı gönüllünün katıldığı, prospektif, randomize, çift kör, iki periyotlu, kontrollü bir çalışmada, *Enteroplant*[®] bölünmüş dozlarda intraduodenal olarak uygulanmış, sabit gastroduodenal manometre kullanılarak gastroduodenal motilite üzerine etkileri incelenmiştir²¹¹.

Sonuçta;

1. WS[®] 1340, duodenumda kontraksiyonların sıklığında ve devam süresinde önemli derecede azalmaya neden olmuştur.
2. WS[®] 1520, duodenum kontraksiyon şiddetini önemli derecede azaltmıştır.
3. WS[®] 1520 mide antrumunda, WS[®] 1340 duodenum ve mide korpusunda motilitede azalan değerlere doğru gidişe neden olmuştur.
4. WS[®] 1340, mide korpus kontraksiyonunun süresini önemli derecede azaltmıştır.

5. WS® 1520, mide korpus kontraksiyonunun süresinin ve şiddetinin önemli derecede azalmasına neden olmuştur.

6. Hidrofobik fazla mide korpus kontraksiyonlarının sıklığında ve duodenum kontraksiyonlarının süresinde orta, fakat önemli ölçüde azalma görülmüştür. Lipofilik maddeler gastrointestinal motiliteyi azaltabildiğinden bu etkiler sürpriz olmamıştır²¹².

Her iki uçucu yağ mide ve duodenumda lokal etki ile düz kaslarda spazmolitik etki göstermiştir. WS® 1340 ve WS® 1520 taşıyıcıdan daha fazla etki göstermiştir. WS® 1340 intraduodenal uygulandığında, mide korpusunda ve duodenumda etki gösterirken, WS® 1520 ise duodenum, mide korpus ve antrumunda spazmolitik etki göstermiştir. Bu sonuçlar Enteroplant®'ın farmakolojik aktivitesine her iki uçucu yağın katkısını göstermektedir. Bu çalışmada, preparatın intraduodenal verilmesine karşın, mide korpus ve antrumunda lokal etkilerin görülmüş olması önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Çalışma süresince herhangi bir yan etki görülmemiştir²¹¹.

Ayrıca bu çalışmada, enterik kaplı kombine preparat Enteroplant®'la, fonksiyonel dispepsili hastaların tedavisinde hızlı sonuç alınabileceği ileri sürülmektedir²¹¹.

Fonksiyonel dispepsi tanısı konmuş 96 hastayı içeren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, bir grup hastaya *M. piperita* ve *C. carvi* yağı karışımı içeren enterik kaplı preparat Enteroplant® günde iki kez (180 mg/gün nane yağı ve 100 mg/gün caraway yağı), diğer gruba ise plasebo kapsülleri 4 hafta süreyle verilmiştir. Ağrı şiddetinde anlamlı derecede azalma görülmüş ($p<0.001$), basınç, şiddet ve dolgunluk hissinde azalma ($p<0.001$) izlenmiştir. *M. piperita* ve *C. carvi* yağı karışımı verilen hastalarda iyileşme plasebo grupuna göre önemli derecede fazla bulunmuştur²¹³.

Benzer modeldeki bir çalışma 45 hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastalar ülseriz dispepsi tanısı alan, son 14 gündür orta derecede epigastrik ağrısı ve en az bir tane dispeptik şikayeti olan kişilerden oluşmaktadır. Sabit *M. piperita* ve *C. carvi* yağı karışımı (270 mg / gün *M. piperita* yağı ve 150 mg / gün *C. carvi* yağı; Enteroplant®) ve plasebo 4 hafta süreyle hastalara verilmiştir. 4 haftalık tedavinin sonunda ağrının şiddetinde azalma, *M. piperita* ve *C. carvi* yağı karışımı verilen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p=0.015$). Tedaviden önce ve sonra rahatsızlığın şiddeti ve prognozu değerlendirildiğinde, *M. piperita* ve *C. carvi* yağı karışımında % 94.7, plasebo grubunda ise % 55 oranında iyileşme gözlenmiştir ($p=0.008$)²⁰⁹.

Ülseriz dispepsili 223 hastayı içeren prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışma 2 farklı sabit *M. piperita* ve *C. carvi* yağı kombinasyonunu kıyaslamak için yapılmıştır. Hastaların bir grupuna enterik kaplı kapsül (270 mg/gün *M. piperita* yağı ve 150 mg gün *C. carvi* yağı; Enteroplant®) ve bir grupuna ise enterik solubl formülasyon (108 mg/gün *M. piperita* yağı ve 60 mg/gün *C. carvi* yağı; Hersteller®) 4 hafta süreyle verilmiştir. Epigastrik ağrının şiddeti, ilk grupta 6.1 ve sonraki grupta ise 5.9 olarak ölçülmüştür. Her iki grupta da istatistiksel olarak ağrının şiddetinde anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p=0.001$)²¹⁴.

Başka bir çalışmada, 120 fonksiyonel dispepsili hastada karşılaştırmalı ve çift kör olarak, *M. piperita* ve *C. carvi* yağı kombinasyonu ile prokinetik bir ajan olan sisaprid incelenmiştir. Orta derecede epigastrik ağrısı ve diğer bir dispeptik semptomu en az 14 gündür var olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara sisaprid (30 mg/gün) ve *M. piperita* ile *C. carvi* yağı karışımı (180 mg / gün *M. piperita* yağı ve 100 mg / gün *C. carvi* yağı; Enteroplant®) 4 hafta süreyle verilmiştir. Her iki grupta da ağrının şiddeti, ağrının sıklığı ve dispeptik rahatsızlıklarda iyileşme görülmüştür²¹⁵.

Yan etki, kontrendikasyon

Çalışmalarda ilaç kesimine neden olacak, laboratuvar ve vital bulguları değiştiren yan etkilere rastlanmamıştır⁹. *M. piperita* yağı ve mentol kokusunun allerjik kontakt dermatite neden olabileceği bildirilmiştir²¹⁶⁻²¹⁸. Mentole bağlı kontakt dermatitin, mentol içeren sigaralar, oda spreyleri, öksürük damlaları ve topikal ilaçlarla da oluşabileceği bildirilmiştir²¹⁹. Nadiren diğer deri irritasyonları da görülmüştür^{220,221}.

M. piperita içerikli diş macunlarının astımı şiddetlendirdiği tanımlanmıştır²²². İki hastada *M. piperita* yemeye bağlı idiyopatik atrial fibrilasyon düşünülmüş, *M. piperita* kesildikten sonra düzelmeye tanımlanmıştır²²³.

Dozaj

Kombine preparatlar günde 2-3 kez önerilmektedir.

Preparatları

Türkiye: Bulunmamaktadır

Dünya: Enteroplant, Enterokan, Hersteller.

2.2.2.4. LOMATOL®

Kombine olarak kullanılan preparatlardan bir tanesi de Lomatol®'dür²²⁴.

Bileşenleri

1. *Mentha x piperita* L. (Lamiaceae, nane)
2. *Carum carvi* L. (Apiaceae, kimyon)
3. *Foeniculum vulgare* Miller (Apiaceae, rezene)
4. *Artemisia absinthium* L. (Asteraceae, pelin otu)

Lomatol®'ün bileşiminde *M. piperita* yaprakları, *C. carvi* meyvaları, *F. vulgare* meyvaları ve *A. absinthium* herbaları yer almaktadır. Lomatol için karşılaştırmalı, çift kör, 60 hastanın katıldığı bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmada hastaların şu semptomlardan en az birine sahip olmaları şart koşulmuş; midenin üst kısmında basınç ve ağrı, sternumun arkasında veya altında (retrosternal veya substernal) gastrospazm, geğirme, bulantı, nedensiz kusmaya çalışma hissi, göğüs yangısı ve iştah kaybı. Hastaların tedavisinde bitkisel kombinasyon ve metoklopramid (yemeklerden önce her gün üç kere ılık suya 25 damla) maksimum 14 gün süreyle verilmiştir. Ağrı, bulantı, göğüs yangısı, nedensiz kusmaya çalışma hissi ve gastrospazm üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Metoklopramid ile kıyaslandığında; 7 günlük tedaviden sonra Lomatol® verilen hastaların ağrı, bulantı ve göğüs yangısında önemli derecede azalma görülürken, 14 günün sonunda ise gastrospazmda da anlamlı derecede azalma izlenmiştir. İkincil sonuç ölçümlerinde geğirme ve basınç hissinde de iyileşme izlenmiştir²²⁴.

Ciddi olmayan bir yan etki rapor edilmiştir. Laboratuvar değerlerinde tedavi sırasında ve sonrasında anormallik bulunamamıştır⁹.

Preparatı

Lomatol

2.2.2.5. MENTHA x PIPERITA L. ve ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE

Menthae piperitae aetheroleum

Zingiberis rhizoma

M. piperita yağı ve *Z. officinale* ekstresi ihtiva eden bir karışım için yapılan çalışmaya, fonksiyonel dispepsili 46 hasta katılmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, hastalara *M. piperita* yağı ve *Z. officinale* ekstresi (180 mg / gün ve 25 mg / gün) karışımı ve plasebo 4 hafta süreyle verilmiştir Tedavinin sonunda bitki kombinasyonu verilen hastaların % 74'nün gastrointestinal semptomlarında iyileşme gözlenirken, plasebo grubunun % 30'da iyileşme görülmüştür (p=0.012)⁹.

13 tane yan etki bildirilmiştir. Bunlar ciddi yan etki olarak değerlendirilmemiştir. Laboratuvar değerlerinde tedavi sırasında ve sonrasında anormallik bulunamamıştır⁹.

2.2.2.6. PEUMUS BOLDUS Molina, RHAMNUS PURSHIANUS DC, GENTIANA LUTEA L. ve RHEUM PALMATUM L.

Diğer bir bitki kombinasyonu da şu şekilde hazırlanmıştır⁹:

1. *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae)
2. *Rhamnus purshianus* DC (Rhamnaceae)
3. *Gentiana lutea* L. (Gentianaceae)
4. *Rheum palmatum* L. (Polygonaceae)

Randomize klinik bir çalışmada, bitki kombinasyonu ve plasebo, 28 gün süreyle hafif ve orta derecede fonksiyonel dispepsili rahatsızlığı olan 359 hastaya verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, bitki kombinasyonu ve tek başına *Rheum palmatum* (rhubarb) ve *Gentiana lutea*'nın (gentian) iştahsızlık, dispepsi ve konstipasyonda önemli derecede iyileşmeye neden oldukları görülmüştür ($p<0.001$). *P. boldus* (boldo) ve *R. purshianus* (cascara) ise tek başına sadece konstipasyonu iyileştirmiştir ($p< 0.001$). Tedavi boyunca herhangi bir yan etki bildirilmemiştir²²⁵.

Preparatı

Amara Medicinale.

2.2.3.GELENEKSEL ÇİN TIBBINDA KULLANILAN KOMBİNASYONLAR

2.2.3.1. Liu-Jun-Zi-Tang

Çin bitkisel tıbbında kullanılan bir üründür. Diğer bilinen isimleri “Rikkunshi-to” ve “TJ-43” tür.

Bileşimi

7.5 g TJ-43, 4.0 g spreyle kurutulmuş sulu ekstre karışımlarını içermektedir²²⁶:

1.	Atractylodis laneae rhizoma	0.74 g
2.	Ginseng radix	0.74 g
3.	Pinelliae tuber	0.74 g
4.	Hoelen	0.74 g
5.	Zizyphi fructus	0.37 g
6.	Aurantii nobilis pericarpium	0.37 g
7.	Glycyrrhizae radix	0.20 g
8.	Zingiberis rhizoma	0.10 g

TJ-43, Çin bitkisel tıbbında gastrointestinal şikayetlerin tedavisinde kullanılmaktadır^{226,227}. Bileşiminde yer alan Hoelen, *Poria cocos* adında bir mantar türü olup, Polyporaceae familyasına aittir. Hoelen liflerinde beta-glukan (% 91-98) temel bileşen olarak bulunmaktadır. Çok az olarak protein ve lipit içermektedir. Ayrıca triterpen asitleri de içermektedir²²⁸.

Klinik çalışmalar

Kronik idiopatik dispepsi tanısı alan 42 hastaya, Liu-Jun-Zi-Tang (2.5 g, günde üç kere) ve plasebo 7 gün boyunca oral olarak

verilmiştir²²⁶. Liu-Jun-Zi-Tang ile tedavi edilen hastaların epigastrik dolgunluk, göğüs yangısı, geğirme ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlarında, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p<0.05$). Bununla birlikte epigastrik ağrıda etkisiz bulunmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, asetaminofen absorpsiyon metoduyla yapılan ölçümlere göre, bu tedavi süresince gastrik boşalma hızında önemli derecede artış gözlenmiştir ($p<0.01$). Yan etkilerin detayları sağlanamamasına rağmen, ilacın indüklediği bir pnömonitis vakası tanımlanmıştır. 79 yaş üstü bayan hasta intersitisyel pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılmış ve tüm ilaçların kesilmesinden ve prednisolon verilmesinden sonra hastanın semptomları ve laboratuvar verilerinin düzeldiği rapor edilmiştir. Lenfosit stimulasyon ve migrasyon testleri Liu-Jun-Zi-Tang ile pozitif çıkmıştır²²⁹.

Başka bir klinik çalışmada, operasyon sonrası dispepsi şikayetleri olan çocuk hastalara, TJ-43 tedavisi bir ay boyunca verilmiştir. Tedavi sonunda çocukların dispeptik şikayetlerinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Çocukların gastrik myoelektrik aktivitesinde TJ-43'ün düzenleyici ve stimüle edici etkisi olduğu belirtilmiştir. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir²³⁰.

İzole kobay midesinde yapılan bir çalışmada ise, TJ-43'ün midede relaksasyon yapıcı etkisini destekleyen verilere ulaşılmıştır. Bu özelliğiyle TJ-43'ün, fonksiyonel dispepsili hastaların şikayetlerinde rahatlama sağlayabileceği bildirilmiştir²³¹.

Yapılan bir çalışmada ise, gastrik boşalmayı artırdığı ve gastrik adaptif gevşemeyi desteklediği bildirilmiştir²³¹.

2.2.3.2. DA-9701

DA-9701, fonksiyonel dispepsi tedavisi için yakın zamanda geliştirilmiş bir formülasyondur.

Bileşimi

Pharbitis nil Choisy (Pharbitidis Semen, Convolvulaceae)

Corydalis yabusua W.T. Wang (Corydalis Tuber, Papaveraceae)

DA-9701, *Pharbitis nil* tohumu ve *Corydalis yabusua* tuberlerinin standardize ekstrelerinden oluşmaktadır. Kurutulmuş *Pharbitis* tohumu ve *Corydalis* tuberleri karıştırılarak (3 kg), % 50'lik etanolle, oda sıcaklığında üç kez 48 saat süreyle ekstre edilmiştir. Süzüldükten sonra etanollü ekstre yoğunlaştırılmış ve kahverengi bir ekstre (DA-9701, 250 g) elde edilmiştir²³².

C. yabusua'da alkaloid olarak koridalin ve palmatin ile *P. nil*'de klorojenik asit türevleri tespit edilmiştir²³². *Pharbitis* tohumunun gibberellinler ve reçine glikozitlerini içerdiği tespit edilmiştir²³³.

Etki ve kullanışı

DA-9701 geleneksel Çin tıbbında, gastrointestinal sistemde motilite bozukluğu ile olan fonksiyonel dispepsili hastaların semptomlarını azaltan ve yaşam kalitelerini arttıran, güvenlik profili yüksek bir prokinetik ürün olarak kullanılmaktadır²³².

Pharbitis nil tohumu, abdomen bölgesindeki ağrılar için analjezik etkileri nedeniyle geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır. *Corydalis yabusua* tuberleri, analjezik ve antiülseratif etkilerinden dolayı

geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır. Ayrıca *Corydalis* tuberlerinin, analjezik ve gastrointestinal sistemde antispazmodik etkileri bildirilmiştir²³⁴.

Farmakolojik etki

Sıçanlar ve köpeklerin kullanıldığı *in vivo* bir çalışmada, DA-9701'in etkileri incelenmiştir. Çalışmada prokinetik etkili ürünlerle karşılaştırılması yapılmıştır. Ve mide boşalma hızı, mide uyumu ve gastrointestinal sistemde geçişi nasıl etkilediği ölçülmüştür. DA-9701'in, ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede mide boşalmasını hızlandırdığı bulunmuştur. 10 mg/kg mosaprid, 30 mg/kg itoprid ve 10 mg/kg domperidon'un gastrik boşalmayı anlamlı derecede arttıramadığı görülmüştür. Diğer taraftan apomorfin ve sisplatin verilerek, gastrik boşalma hızı deprese edilmiş ve DA-9701 verilerek baskılanmış gastrik boşalma hızının normale döndüğü izlenmiştir. Ayrıca sisaprid, mosaprid, itoprid ve domperidon ile karşılaştırıldığında, DA-9701'nun sıçanlarda gastrointestinal sistemde geçişi anlamlı derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda laparotomi ve atropin'le gastrointestinal geçişin baskılandığı durumlarda da, DA-9701'in geçişi normal hızına getirdiği izlenmiştir. DA-9701'in, köpekler üzerinde gastrik uyum üzerine olan etkilerine bakılmıştır. DA-9701'in, mide gevşemesini indüklediği ve gastrik uyumu arttırdığı tespit edilmiştir²³².

Klinik çalışmalar

64 fonksiyonel dispepsili hastanın katıldığı, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, DA-9701'in gastrointestinal semptomları plaseboya göre anlamlı derecede azalttığı gözlenmiştir²³².

Toksisite

Toksisite çalışmalarında güvenli olduğu belirlenmiştir. Tedavi edici dozunun çok üstünde bile toksik etkisi görülmemiştir. Diğer prokinetik bileşiklere göre güvenli bulunmuştur²³².

2.2.3.3. Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang)

Kampo tıbbında kullanılan bir üründür. Kampo tıbbında, çeşitli gastrointestinal şikayetlerin (bulantı, kusma, abdominal distansiyon) tedavisinde Hange-koboku-to sıklıkla kullanılmaktadır. Prokinetik etkili olduğu belirtilmektedir²³⁵.

Bileşimi

Hange-koboku-to içeriğinde beş bileşen bulunmaktadır. Liyofilize ekstraktları içermektedir. İçeriği şöyledir²³⁵:

1.	Pinelliae tuber	6 g
2.	Hoelen	5 g
3.	Magnoliae cortex	3 g
4.	Perillae herba	2 g
5.	Zingiberis rhizoma	1 g

Farmakolojik etki

Yapılan çeşitli farmakolojik çalışmalarla, Hange-koboku-to'nun bileşenlerinin gastrointestinal fonksiyon üzerindeki etkileri incelenmiştir. Zingiberis rizomunun tavşanlarda gastrik sekresyonu azalttığı belirlenmiştir²³⁶. Magnoliae korteksindeki bileşenlerden magnolol

ve honokiol'ün, sıçanlarda HCl-etanolle indüklenen ülserde ve NaOH ile indüklenen ülserde anlamlı derecede inhibisyon yaptığı tespit edilmiştir²³⁷. Zingiberis rizomu ve bileşenleri (6-gingerol ve 6-shogaol), Pinelliae tuberi, Perillae herba ve bileşenlerinin (perillaketon) farelerde gastrointestinal motiliteyi arttırdığı bildirilmiştir^{78,235,238}. Bileşiminde yer alan Hoelen, *Poria cocos* adında bir mantar türü olup, Polyporaceae familyasına aittir. Hoelen liflerinde beta-glukan (% 91-98) temel bileşen olarak bulunmaktadır. Çok az protein, lipit ve triterpen asitleri de içermektedir²²⁸.

Klinik çalışmalar

14 sağlıklı gönüllünün ve 15 dismotilite benzeri tipte fonksiyonel dispepsili hastanın katıldığı bir klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmada gastrik boşalma hızı ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. 7.5 g Hange-koboku-to iki hafta süreyle, yemeklerden önce günde üç defa oral olarak verilmiştir. Hange-koboku-to'nun, sağlıklı gönüllülerde gastrik boşalma hızını arttırdığı tespit edilmiştir. Fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik boşalma hızının normale göre oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Hange-koboku-to verildikten 2 hafta sonra, fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik boşalma hızının anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca fonksiyonel dispepsili hastaların semptomlarında önemli ölçüde azalma belirlenmiştir. Özellikle abdominal ağrı, konstipasyon ve sindirim güçlüğünde anlamlı derecede azalma görülmüştür²³⁵.

2.2.3.4. Shenxiahewining

Çin’de sıklıkla kullanılan bitkisel tıbbi bir üründür⁹.

Bileşimi

1. Ginseng radix
2. Pinelliae tuber
3. Coptidis rhizoma
4. Zingiberis rhizoma exsiccatum
5. Glycyrrhizae radix

Bileşiminde yer alan bitkilerin oranları sırasıyla; 3: 9: 3: 3: 3 şeklindedir⁹.

Klinik çalışmalar

Çin’de yapılan randomize klinik bir deneyde, ülcersiz dispepsili 100 hastaya, Shenxiahewining (15 kapsül/gün; 0.42 g/ kapsül) ve plasebo olarak ismi belli olmayan benzer şekildeki kapsüller (15 kapsül/gün; 0.42 g /kapsül) kontrol grubuna 20 gün boyunca verilmiştir. Bitki karışımı ile tedavi edilen grupta % 92, kontrol grubunda ise % 20’lik bir iyileşme oranı bildirilmiştir. Her iki tedavi grubunda da yan etki görülmemiştir.

2.2.3.5. Jiawei-Xiaoyao-San

Jiawei-Xiaoyao-San, geleneksel Çin tıbbında fonksiyonel dispepsi ve depresyonun tedavisinde çok uzun zamandır kullanılmaktadır. 14 Bitkinin karışımından dekoksasyon şeklinde hazırlanarak kullanılmaktadır. Bu dekoksasyonun ana tıbbi bileşeni, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi'nin kurutulmuş köklerinden elde edilen *Puerariae radix*'tir. *Puerariae radix*'in ana etkili bileşeni purarin'dir. Purarin'in mide mukozal hasarında ve intestinal iskemik-reperfüzyon hasarında koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda purarin'nin farmakokinetiği ile ilgili çalışmaların verileri elde edilmiştir²³⁹.

Bileşimi

Jiawei-Xiaoyao-San'nın içeriğindeki 14 bileşen şöyledir²³⁹:

1. Radix Puerariae
2. Radix Angelicae sinensis
3. Radix Paeoniae alba
4. Bupleurum root
5. Poria
6. Rhizoma Atractylodis macrocephalae
7. Rhizoma Zingiberis recens
8. Fructus Jujubae
9. Herba Menthae
10. Fructus Gardeniae
11. Radix Glycyrrhizae
12. Cortex Moutan
13. Magnoliae Cortex
14. Fructus Aurantii

Bu bitkilerin oranları ise, 8: 5: 5: 5: 5: 3: 2: 3: 3: 3: 3: 3: 6: 6 şeklindedir. Bitki materyalleri, su ile (1:12 g/ml) iki kez bir saat süreyle geri çeviren soğutucu kullanılarak ekstre edilmiştir. Sulu ekstreler konsantre edilip, ardından liyofilize edilmiştir²³⁹.

Klinik çalışmalar

5 sağlıklı gönüllünün ve 6 fonksiyonel dispepsili hastanın katıldığı klinik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada purarin'in serum seviyeleri ölçülerek farmakokinetik karşılaştırma yapılmıştır. Jiawei-Xiaoyao-San oral verildikten sonra yapılan ölçümlerde, fonksiyonel dispepsili hastalarda purarin absorpsiyonunun sağlıklı gönüllülere göre azaldığı tespit edilmiştir. Bu farmakokinetik parametreler Jiawei-Xiaoyao-San'nın klinik kullanımına destek olabilecek özellikte bulunmuştur²³⁹.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyal

STW 5 (Iberogast®) dokuz farklı bitki ekstresinin kombinasyonundan oluşmaktadır¹⁸¹:

1. *Iberis amara* L.
2. *Angelica archangelica* L.
3. *Matricaria recutita* L.
4. *Carum carvi* L.
5. *Silybum marianum* L.
6. *Melissa officinalis* L.
7. *Mentha piperita* L.
8. *Chelidonium majus* L.
9. *Glycyrrhiza glabra* L.

Bu bitkilerin kullanılan kısımlarıyla birlikte oranları şöyledir¹⁸¹:

100 ml STW 5 (Iberogast®) etanollü taze bitki ekstresi;

- | | | |
|--------------------------------|-------------|---------|
| 1. <i>Iberis amara</i> totalis | (1:1.5-2.5) | 15.0 ml |
| 2. <i>Angelica</i> root | (1:2.5-3.5) | 10.0 ml |
| 3. Chamomile flower | (1:2.5-3.5) | 20.0 ml |
| 4. Caraway fruit | (1:2.5-3.5) | 10.0 ml |
| 5. Milk thistle fruit | (1:2.5-3.5) | 10.0 ml |
| 6. Lemon balm leaf | (1:2.5-3.5) | 10.0 ml |
| 7. Peppermint leaf | (1:2.5-3.5) | 5.0 ml |
| 8. Greater celandine herb | (1:2.5-3.5) | 10.0 ml |
| 9. Licorice root | (1:2.5-3.5) | 10.0 ml |

Preparat % 31 etanol içermektedir.

3.2. STW 5 ve Bileşenlerinin İntestinal Spazmolitik Etkilerinin İncelenmesi

3.2.1. Kobay İleum Preparatının Hazırlanması

Kobaylar (erkek, Hartley, 250-350 g ağırlığında) kurallara uygun olarak, 4-6 hayvan grupları şeklinde kafeslere konularak, standart yiyecek ve su ihtiyaçları karşılanmıştır. Barsak preparatlarının hazırlığı yapılarak, servikal dislokasyon ile ileumun distal kısmı (8-10 cm) eksize edilip temizlenmiş ve 6 mm uzunluğunda disseke edilmiştir¹⁸¹.

3.2.2. İleum Kontraksiyonlarının Ölçülmesi

Dokular 37°C' de termostat ayarlı bölmelerde korunmuştur. İleum preparatları 4 mm uzunluğunda her iki ucu açık hale getirilmiştir. İki tane çelik paslanmaz iğnenin yardımıyla ölçüm bölümünde sabitlenmiş ve çok küçük vida ile de güç kaydedicisine (SG3-0.25. SWEMA, Stockholm) bağlanmış ve böylece kontraksiyonlar kaydedilmiştir. Bölmeler (volumü yaklaşık 10 ml) Tyrode solüsyonu (bileşimi mM: NaCl 118, KCl 5.3, NaH₂PO₄ x H₂O 1.5, MgSO₄ x 7H₂O 1.2, CaCl₂ x 2 H₂O 2.5, Hepes 10, glukoz 5, Ph 7.4) ile sürekli perfüze edilmiştir¹⁸¹.

Histamin ve papaverin Tyrode solüsyonunda eritilerek dokulara verilmiştir. Bitki ekstreleri 1:100 oranında doğrudan uygulanmıştır. Solvanlar ile kontrol ölçümleri gerçekleştirilmiştir¹⁸¹.

Ekstreler, ekstrede aynı konsantrasyondaki etkisi bilinen referans bileşiklerin etkileriyle karşılaştırılmıştır. *Silybum marianum* meyvalarında Silibinin (2.20 mg/ml, 2.06 mg/ml silimarin'e karşılık), *Glycyrrhiza glabra* köklerinde glisirizik asit amonyum tuzu (6.63 mg/ml),

Chelidonium majus herbalarında kelidonin ve protopin (sırasıyla, 0.47 ve 0.05 mg/ml) ile karşılaştırılmıştır¹⁸¹.

3.2.3. Deney Protokolü

STW 5'in ve farklı bitki ekstralarının, histaminle indüklenen kontraksiyonlar üzerine etkilerini incelemek için, doku örnekleri 20 dakika süre ile dengelenmiştir. Daha sonra Tyrode solüsyonu içinde histamin (10^{-5} M) uygulanmış ve kontraksiyonlar kaydedilmiştir. Histamin 6 bağımsız doku örneğine verilerek stimülasyonun tekrarlanabilirliği test edilmiştir. 10 dakika süreyle preinkübasyon dokusuna Tyrode solüsyonu içerisinde ekstre ve referans maddeler ilave edildikten sonra, stimülasyon solüsyonu (10^{-5} M histamin içeren) ve kontraksiyon cevabı tekrar ölçülmüştür. Farklı ekstralar için taze barsak örnekleri hazırlanmıştır. Kontrol için papaverin (10 ve 50 μ M/l dozlarında) kullanılmıştır. Bazı preparasyonlarda, spontan peristaltik hareket oluşup oluşmadığı, kontraksiyonların sıklığı ve şiddetine ekstrelerin etkisi kaydedilmiştir¹⁸¹.

3.3. STW 5 ve Bileşenlerinin Mide Fundus, Korpus ve Antrumundaki Lokal Etkilerinin İncelenmesi

Bitkisel bir ilaç olan STW 5 (Iberogast®) fonksiyonel dispepsili hastalarda başarıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, STW 5 ve bileşenlerinin gastrik motilite üzerine etki biçimleri anlamlı verilerle *in vitro* ortamda rapor edilmiştir. STW 5 mide proksimalini gevşetirken, antral motiliteyi artırır. Her iki etkide miyojeniktir. *A. archangelica*, *M. recutita* ve *G. glabra* ekstresi mide proksimalinde inhibitör etki yaratırken, *C. majus*, *M. officinalis*, *C. carvi* ve *Iberis amara* mide proksimalinde motiliteyi artırmıştır. Tüm ekstralar antrumda motiliteyi artırmıştır. Bu çalışmada, STW 5'in mide proksimal ve distalindeki motor aktiviteye olan farklı etkilerinin, sadece bileşenlerinin spazmolitik veya antispazmolitik etkileri

nedeniyle olmadığı gösterilmiştir. İçeriğindeki farklı bileşenlerin, farklı hedef transdüksiyon mekanizmalarından kaynaklanan bu zıt etkileri fonksiyonel dispepsi tedavisinde semptomatik başarıyı oluşturmaktadır²⁰.

3.3.1. STW 5 ve Bileşenlerinin Gastrik Motilite Üzerine *in vitro* Çalışmalar

STW 5 ve bileşenlerinin kobay mide kas strip preparatlarında izometrik gerim (basınç) kaydedecisi kullanılarak *in vitro* motiliteleri incelenmiştir. Preparatlar kobay midesinin fundus, korpus ve antrumundaki sirküler veya longitudinal kaslardan hazırlanmıştır. Tedaviden önce gerim değerleri nM cinsinden kaydedildikten sonra, karşılaştırma için kasların gerimindeki değişimler hesaplanmıştır²⁰.

Bu çalışmada STW 5 etanolden arındırılarak kullanılmıştır. Çünkü etanolün kendisinin gastrointestinal motilite üzerine etkileri mevcuttur¹⁹⁸. Liyofilize STW 5 Krebs tamponunda eritilerek, 32-512 µg/ml konsantrasyonlarında kas örneklerine eklenmiştir. Doz cevap çalışmalarında, tüm mide bölümlerinin doku örnekleri period aralarında yıkanarak birikici etkinin oluşmasına engel olunmuştur²⁰.

STW 5'in etkilerinin incelenmesinde kullanılan protokoller, bileşenleri için de kullanılmıştır. Bileşenler etanolden arındırılmış, Krebs tamponunda eritilerek sirküler ve longitudinal kas örneklerine ilave edilmiştir. *I. amara* 40-324 µg/ml, diğer bileşenler ise 24-188 µg/ml konsantrasyon aralığında kullanılmıştır. Bileşenlerin cevapları arasında çok büyük farklılıklar olmadığı için sirküler ve longitudinal kas örnekleri farklı bölümlerde tutulmuştur. Tedaviden önce gerim değerleri nM cinsinden belirlendikten sonra karşılaştırma için kasların gerimindeki değişimler hesaplanmıştır²⁰.

4. BULGULAR

4.1. STW 5 ve Bileşenlerinin İntestinal Spazmolitik Etkileri

STW 5 ve içeriğinde yer alan bitki ekstrelerinin tek olarak etkilerinin incelendiği bu çalışmada, histaminle indüklenen kontraksiyonlar üzerinde hem STW 5'in hem de bitki ekstrelerinin çoğunun inhibitör etki yaptığı belirlenmiştir. Bu etkiler Tablo 6'de gösterilmiştir. En belirgin inhibitör etki, *A. archangelica* kökü ve *M. recutita* çiçeklerinde tespit edilmiştir. STW 5'de anlamlı derecede bir inhibisyon göstermiştir. *C. majus* ekstresinde ise bu etki görülmemiştir. Papaverin 10 µM'lik konsantrasyonda STW 5'den anlamlı derecede daha az etkili bulunmuşken, 50 µM değerinde tüm bitkisel ekstrelerden daha güçlü etki göstermiştir¹⁸¹.

Üç bitkisel ekstrenin ana bileşenleri, histaminle indüklenen kontraksiyonlar üzerindeki etkileri bakımından karşılaştırıldığında, açık farklılıklar ortaya çıkmıştır. *C. majus* herba ekstresinde inhibitör etki görülmezken, bitkinin taşıdığı alkaloid olan kelidonin'in ise güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Tam tersine, *G. glabra* kökü ve *S. marianum* meyvaları spazmolitik etkiye sahip bulunurken, etkili bileşenleri olan glisirizik asit ve silibinin ise belirgin bir aktiviteye sahip bulunmamıştır¹⁸¹.

Spontan peristaltik hareketler üzerine etkileri incelendiğinde ise, *C. majus* ekstresi hareketlerin şiddetini ve sıklığını artırırken, *M. recutita*, *M. officinalis* ve *M. piperita* ekstreleri hareketlerin sıklığını azaltmıştır. Ayrıca *Iberis amara*, *M. piperita* ve *M. officinalis* hareketlerin şiddetini de azaltmıştır. Papaverin 10 µM konsantrasyonda STW 5'den daha az etkili bulunurken, 50 µM değerinde tüm bitkisel ekstrelerden daha güçlü bulunmuştur¹⁸¹.

Tablo 6: STW 5 ve bileşenlerinin histaminle indüklenmiş kontraksiyonlara etkisi

Ekstreler	Histaminle (kontrol=%100 İndüklenmiş) Kontraksiyonların gücü			
	N	Ortalama değer	S.D.	P
Angelica radix	8	53.7	17.6	*
Silybi mariani fructus	10	72.0	31.0	n.s
Carvi fructus	7	84.0	12.6	*
Chelidonii herba	10	102.9	27.8	n.s.
İberis amara totalis	8	88.0	21.6	n.s
STW 5	6	76.5	9.6	*
Liquiritiae radix	8	79.9	24.8	*
Matricariae flos	7	64.1	18.0	*
Melissae folium	7	79.6	13.5	*
Mentha piperitae folium	9	75.0	18.9	*
Papaverin	4 (10µM)	81.5	5.7	**
	4 (50µM)	31.4	11.2	

Ortalama değer±S.D. hazır solüsyonda kontrol kontraksiyonlarını gevşetici etki miktarı (hızı) = %100, N; Farklı hayvan örnekleri sayısı, n.s. anlamlı değil, * p<0.05, ** p<0.01.

4.2. STW 5 ve Bileşenlerinin Mide Fundus, Korpus ve Antrumundaki Lokal Etkileri

4.2.1. STW 5'in Gastrik Motilite Üzerine Etkileri

STW 5 mide fundus (512 µg/ml dozda ortalama gevşetici etki: % 57.5±2.1; p<0.05) ve korpus (512 µg/ml dozda ortalama gevşetici etki: % 56.5±5.1; p<0.05) kas örneklerinde doz bağımlı gevşeme sağlamıştır. Kas tonusundaki azalmanın gecikme ile başladığı ve fazik aktivitedeki değişimler ile paralel olmadığı görülmüştür. Ayrıca STW 5'in bu etkilerinin geri dönüşümlü olduğu izlenmiştir¹⁹⁷. İnhibitör etkisine ek

olarak STW 5'in, fundus ve korpus kas örneklerinde küçük ve geçici kas kasılmalarına neden olduğu gözlenmiştir Bu etkinin reversibl ve doza bağlı olmadığı tespit edilmiştir¹⁹⁷.

STW 5'in antrum kas örneklerinde, en düşük dozda bile kontraksiyon gücünü uzun süreli arttırdığı ve doğrudan indüklediği görülmüştür (512 µg/ml dozda ortalama kontraksiyon artırıcı etki: $\pm\%$ 73.1 $\pm$ 4.6; $p<0.05$). STW 5'in kontraksiyon sıklığını anlamlı derecede etkilemeden, kontraksiyon gücünü artırdığı belirlenmiştir. Bu etkinin de reversibl ve doza bağlı olmadığı tespit edilmiştir²⁰.

4.2.2. STW 5'in Bileşenlerinin Gastrik Motilite Üzerine Etkileri

4.2.2.1. STW 5'in Bileşenlerinin Mide Proksimalinin Motilitesi Üzerine Etkileri

STW 5'in içeriğindeki dokuz bileşenden üçü (*A. archangelica*, *M. recutita* ve *G. glabra*) gastrik fundus ve korpusta, STW 5 ile benzer spazmolitik etkilere neden olmuştur. Sirküler ve longitudinal kaslardaki spazmolitik etkinin reversibl olduğu izlenmiştir. Bu etkilerin doz bağımlı olduğu gözlenmiştir. *A. archangelica* en güçlü spazmolitik etkiyi yapan bileşen olarak belirlenmiştir. *A. archangelica* kökünün yüksek konsantrasyonlarında fundusda % 59.1 $\pm$ 3.5, korpusta % 59.5 $\pm$ 4.0 oranlarında gevşemeye neden olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda STW 5 gibi antrum kontraksiyonlarında artışa neden olduğu da gösterilmiştir (yüksek konsantrasyonda % 66.5 $\pm$ 29.0 oranında). *M. recutita* fundusda % 29.6 $\pm$ 7.0, korpusta % 37.2 $\pm$ 5.3 oranında gevşemeye neden olmuştur. *G. glabra* ekstrelerinin ise nispeten benzer, fakat diğerleri gibi çok belirgin olmayacak şekilde fundusda % 21.9 $\pm$ 3.7, korpusta % 21.7 $\pm$ 3.1 oranında gevşemeye neden olduğu görülmüştür²⁰.

Bunun aksine, diğer dört bileşenin (*C. majus*, *M. officinalis*, *C. carvi* ve *I. amara*) gastrik fundus ve korpusda kontraksiyon yaptıkları ve bu etkinin oldukça az olduğu görülmüştür. Geriye kalan diğer iki bileşen (*M. piperita* ve *S. marianum*) anlamlı bir cevap göstermemiştir. Bazı dokularda ilaç dozu arttırılınca hem kontraksiyon, hem de spazmolitik etkide artış olduğu, bazı dokularda ise dozu arttırınca tersi etkiye neden olduğu görülmüştür²⁰.

4.2.2.2. STW 5'in Bileşenlerinin Mide Distalinin Motilitesi Üzerine Etkileri

Bileşenlerin inhibitör veya eksitatör etkileri midenin proksimalinde görülürken, iki bileşen hariç (*M. piperita* ve *S. marianum*) olmak üzere diğerlerinin antrumda da kontraktıl bir cevap oluşturdıkları gözlenmiştir. Bu etkiler doz bağımsız ve düzensiz olduğu için anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bileşenlerin antral kontraksiyon şiddetini artırıcı etkilerinin doz cevap ilişkileri şöyledir: *C. majus* % 188.9±27.1, *M. officinalis* f % 177.3±99.1, *M. recutita* % 114.9±28.9, *I. amara* % 112.4±33.2, *C. carvi* % 71.9±16.2, *A. archangelica* % 66.5±29.0, *G. glabra* % 38.8±7.9. Bileşenlerin hiçbirisinin antral motilite üzerine inhibitör etki göstermediği tespit edilmiştir²⁰.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Fonksiyonel dispepsi semptomlarının tedavisinde farklı bitkisel ürünlerin kullanıldığı belirlenmiştir. Çalışmalarda, plasebo veya referans ilaçlar ile kıyaslandığında, bitkisel ürünlerin semptomların iyileşmesinde oldukça etkili olduğu gösterilmiş ve cevap aralığı % 60-90 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir⁹. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebonun da geniş bir cevap aralığına sahip olduğu (% 30-55) belirlenmiştir. Geniş plasebo cevabı, ülseriz dispepsinin geleneksel tedavisinin klinik çalışmalarında da görülmüştür²⁴⁰.

Bitkisel preparatlar, referans ilaçlarla (metoklopramid veya sisaprid gibi) kıyaslandığında semptomların iyileşme skorları birbirine benzer bulunmuştur⁹. Yayınlanmış 53 çalışmanın meta analizine göre ülseriz dispepsi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tedavi yoktur²⁴⁰. Antiasitlerle çok az rahatlama görülmüştür²⁴¹. Asit baskılayıcı ilaçlar ve prokinetikler fonksiyonel dispepsinin semptomatik iyileşmesinde plaseboya göre sırasıyla % 25 ve % 40 oranında orta derecede etki göstermişlerdir^{6,240}.

Bitkilerin güvenlik profili oldukça ümit verici bulunmaktadır. Birçoğunun dünyada yaygın olarak tıbbi ve gıda olarak kullanımlarının mevcut olması, güvenilirliğine katkıda bulunmaktadır²⁴². Yapılan karşılaştırmalı veya plasebo kontrollü çalışmalarda, hastalarda bitkisel ilaçlar kullanımı sonucunda görülen yan etkiler, referans ilaçlar ve plaseboya göre daha az bulunmuştur⁹.

Patogeneizde multifaktöriyel etkenler olduğu için, tedavide de çok hedefli etki başarıyı sağlamaktadır. *In vitro* bir modelde STW 5 ve bileşenlerinin, kobaylardan elde edilen barsak örneklerinde histaminle indüklenen kontraksiyonlar ve spontan motilite üzerine olan etkileri

incelenmiştir. Karşılaştırma için spazmolitik etkili papaverin kullanılmıştır. Sonuçta, histaminle indüklenmiş barsak örneklerinde STW 5'in spazmolitik etkisi yaklaşık 10 µM papaverin dozuna karşılık gelmiştir. Spontan peristaltik hareket çeşitli bileşenlerine bağlanmıştır¹⁸¹. STW 5'in yapılan diğer çalışmalarla da *in vitro* ortamda intestinal kontraktilite üzerine olan etkileri gösterilmiş^{187,188,192}, ayrıca gastrointestinal fitoterapötik etkisi randomize, çift kör klinik çalışmalarla da desteklenmiştir^{180,190}.

STW 5 üzerine yapılan çalışmalarda, midenin fundus, korpus ve antrum kısmının her üçünde birden spazmolitik etki sağlayan bir bileşene rastlanmamıştır. Sonuçlar aynı bileşenin fundus ve korpus kas striplerine tek spesifik etki oluştururken, antral kas striplerinde ise zıt etkiye neden olduğunu göstermiştir. STW 5'in ve bileşenlerinin ayrı ayrı etkilerinin sinir sisteminden bağımsız olduğu bildirilmiştir. STW 5'in antral kontraksiyonlarda anlamlı derecedeki artış sağlayıcı etkisi, muskorinerjik antagonist atropin tarafından bloke edilememiştir. Bu da STW 5'in düz kas hücrelerine direkt etkili olduğunu ve etkisinin sinir iletimiyle olmadığını göstermiştir. Nitrik oksit (NO) sentaz inhibitörü L-NAME, STW 5'in kas gevşetici etkisini bloke edememiştir, bu sonuç ta NO cevabının bu yolla etkisi olmadığını göstermiştir¹⁹⁷.

Yapılan çalışmalar sonucunda, STW 5'in gastrik motilite üzerine çoklu ve spesifik bölgelere etki gösterdiği bildirilmiştir. İçeriğindeki bileşenlerin farklı etkilere sahip olduğu, bu etkilerin ve bileşenler arasındaki etkileşimin STW 5'in toplam etkisini oluşturduğu düşünülmektedir²⁰. Klinik çalışmalar STW 5'in fonksiyonel dispepside bozulan gastrik motiliteyi tedaviye olanak sağlayacak biçimde düzenlediğini göstermiştir^{23,178,180,200,201}.

Fonksiyonel dispepside kullanılan tıbbi bitkisel ürünlerin, rasyonel tedavide faydalanılan ilaçların etkilerine benzer etkilerle ve bu ilaçlara göre daha yüksek oranlarda (% 60-90) fayda sağlaması, bunun yanında güvenli profilleri ve yine bilinen ilaçlara oranla daha az yan etki göstermeleri nedeniyle, bugün fonksiyonel dispepsi tedavisinde bitkisel ürünler oldukça fazla tercih edilmektedir. Bu bilgiler ışığında, tedavide kullanılan bitkisel ürünlerin etki mekanizmalarının, etkili bileşenlerinin, yan etki ve toksisite gibi temel parametrelerinin aydınlatılması için fitokimyasal, farmakolojik, toksikolojik ve klinik çalışmaların sürdürülmesi gereklidir. Yaptığımız araştırmalar neticesinde, bitkisel ilaçlar özellikle standart bir tedavisi olmayan ve yaygın olarak görülen bu rahatsızlığın giderilmesinde bir ışık olarak değerlendirilmektedir.

6. ÖZET

FONKSİYONEL DİSPEPSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLER

Fonksiyonel dispepsi tüm dünyada yaygın olarak görülen bir rahatsızlık olmasına rağmen, günümüzde tedavisi tam olarak bulunamamıştır. Bu yüzden tüm dünyada tedavi amacıyla alternatif ve destek tedavi yöntemleri aranmakta ve geliştirilmektedir.

Mentha x piperita, *Cynara scolymus*, *Zingiber officinale*, *Asparagus racemosus*, *Curcuma longa*, *Foeniculum vulgare*, *Chelidonium majus*, *Gentiana lutea*, *Carum carvi*, *Artemisia absinthium*, *Taraxacum officinale* fonksiyonel dispepsi tedavisinde tek başlarına kullanıldıklarında etkili oldukları gösterilmiş bitkilerdir. Ayrıca STW 5 (Iberogast®), Ierobina®, Enteroplant®, Lomatol® ve *M. piperita*-*Z. officinale* karışımı da fonksiyonel dispepsi tedavisinde etkili kombine fitoterapötikler olarak kabul görmektedirler. Yüzyıllardır kullanılmalarıyla elde edilen veriler ve bunu destekleyen deneysel ve klinik çalışmalarla, etkinlikleri gösterilmiş bitkileri içeren kombine preparatlar geleneksel Çin tıbbında da fonksiyonel dispepsinin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Bitkisel ilaçlar gerek tek başlarına gerekse karışım halinde, fonksiyonel dispepsinin tedavisinde deneysel ve klinik çalışmalarla oldukça başarılı etkinliğe sahip bulunmuşlardır. Sağlanan etkinin bilinen ilaçlara oranla daha yüksek ve yan etkilerinin daha düşük olması, güvenlik profillerinin yüksek oluşu, maliyetlerinin düşük olması, hastalar tarafından tolerabilitesinin çok iyi olarak değerlendirilmesi ve uzun yıllardır kullanılıyor olmaları nedeniyle fonksiyonel dispepsinin tedavisinde bir umut kaynağı olarak görülmekte ve değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Dispepsi, fitoterapi, fonksiyonel dispepside fitoterapi

7. SUMMARY

PHYTOTHERAPEUTICS HAVE BEEN USED IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA

Although functional dyspepsia is a worldwide common disease, there is no complete treatment yet. Thus, alternative and supportive treatment methods are being searched and developed.

The followings herbs *Mentha x piperita*, *Cynara scolymus*, *Zingiber officinale*, *Asparagus racemosus*, *Curcuma longa*, *Foeniculum vulgare*, *Chelidonium majus*, *Gentiana lutea*, *Carum carvi*, *Artemisia absinthium* and *Taraxacum officinale* are the ones which have been proved to be effective on the treatment of dyspepsia when used stand alone. Also STW 5 (Iberogast®), Ierobina®, Enteroplant®, Lomatol® and peppermint-ginger mixture are considered as effective combined pyhtotherapeutics in functional dyspepsia treatment. Combined preparations that contain plants which are proven to be effective with the data gathered from the usage in ages and from the experimental and clinical studies which support them, are also used effectively in the traditional Chinese medicine in the treatment for functional dyspepsia.

Herbal medicines are found to be successful in the treatment for the functional dyspepsia with the experimental and clinical studies either used stand alone or as a mixture. With the reasons that the side effects are less and the effect is more than the known medicines, higher security profiles, lower costs, good evaluation of toleration by the patients and long time usage; herbal medicines are considered and evaluated as a hope for the treatment of functional dyspepsia.

Key words: Dyspepsia, phytotherapy, phytotherapy for functional dyspepsia

8. KAYNAKLAR

1. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, 1. Basım, Fersa Matbaacılık 2002.
2. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional dyspepsia. A classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol. Int.* 1991; 4: 145-60.
3. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): 1137-1142.
4. Allescher H.D, Bockenhoff A, Knapp G, Wienbeck M, Hartung J. Treatment of non-ulcer dyspepsia: A meta-analysis of placebo-controlled prospective studies. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36(9): 934-941.
5. Delaney B, Ford A, Forman D, Moayyedi P, Qume M, Delaney B. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2005; 4: CD001961.
6. Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J. Clin. Gastroenterol.* 1989; 11: 169-177.
7. Holtmann G, Talley N.J. Functional dyspepsia. Current treatment recommendations. *Drugs* 1993; 45(6): 918-930.
8. Talley N.J, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2324-2337.
9. Thompson Coon J, Ernst E. Systematic review: Herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1689-1699.
10. Allescher H.D. Functional dyspepsia – A multicausal disease and its therapy. *Phytomedicine* 13, 2006; 2-11.
11. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson E.M. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004.
12. Malfertheiner P, Holtmann G, Peitz U, Birkner B, Arnold R, Hotz J, Leodolter A, Mossner J, Robra B.P. Guidelines of the German

society of digestive and metabolic diseases for treatment of dyspepsia. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39(11): 937-956.

13. Mearin F, Cucula M, Azpiroz F, Malagelada J.R. The origin of symptoms on the gut brain axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991; 101: 999-1006.
14. Talley N.J, Axon A, Bytzer P, Holtmann G, Lam S.K, Van Z.S. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: A working party report for the world congresses of gastroenterology 1998. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13(9): 1135-1148.
15. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-1352.
16. Talley N.J, Weaver A.L, Zinsmeister A.R. Impact of functional dyspepsia on quality of life. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40(3): 584-589.
17. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1239-1255.
18. Mullan A, Kavanagh P, O'Mahony P, Joy T, Gleeson F, Gibney M.J. Food and nutrient intakes and eating patterns in functional and organic dyspepsia 1. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1994; 48(2): 97-105.
19. Talley N.J, Weaver A.L, Zinsmeister A.R. Smoking, alcohol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in outpatients with functional dyspepsia and among dyspepsia subgroups 1. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89(4): 524-528.
20. Schemann M, Michel K, Zeller F, Hohonester A, Rühl A. Region-specific effects of STW 5 (Iberogast®) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 90-99.
21. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia 4. *Database. Syst. Rev.* 2000; 2: CD001960.
22. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty M.B. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 361-9.

23. Gundermann K.J, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv. Ther.* 2003; 20: 2-7.
24. Vozeh S. Is the increasing use of evidence-based pharmacotherapy causing the renaissance of complementary medicine? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 292-296.
25. Stickel F, Poschl G, Seitz H.K, Waldherr R, Hahn E.G, Schuppan D. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38: 565-568.
26. Bisset NG. *Max Wichtl's Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, Boca Raton: CRC Press, FL; 1994.
27. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İlaveli 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
28. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second Edition, Completely revised and expanded, New York; 2003.
29. European Pharmacopoeia, 6th ed., Council of Europe, Strasbourg (2007).
30. Benjamin Kligler, Sapna Chaudhary. Peppermint Oil. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1027-30.
31. Asao T, Kuwano H, Ide M, Hirayama I, Nakamura J, Fujita KI, Haritui R. Spasmolytic effect of peppermint oil in barium enema compared with Buscopan. *Clin. Rad.* 2003; 58: 301-305.
32. Leicester R.J, Hunt R.H. Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. *Lancet* 1982; II: 989.
33. Duthie H.L. The effect of peppermint oil on colonic motility in man. *Br. J. Surg.* 1981; 68: 820.
34. Taylor BA, Luscombe DK, Duthie HL. Inhibitory effect of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. 1983; *Gut* 24: A992.
35. Taylor BA, Luscombe DK, Duthie HL. Inhibitory effect of peppermint and menthol on human isolated coli. 1984; *Gut* 25: A1168-A1169.

36. Hills JM, Aaronson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 1991; 101: 55-65.
37. Lis-Balchin M, Hart S. Studies on the mode of action of peppermint oil *Mentha x piperita* L. in the guinea-pig ileum *in vitro*. *Med. Sci. Res.* 1999; 27: 307-309.
38. Francis Brinker N.D. *Herb Contraindications and Drug Interactions*: Third edition. Sandy, Oregon: Eclectic Medical Publications; 2001.
39. Rees WDW, Evans BK, Rhodes J. Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. *Br. Med. J.* 1979; 280: 835-836.
40. Nolen HW, Friend DR. Menthol- β -D-Glucuronide: A potential prodrug for treatment of the irritable bowel syndrome. *Pharm Res.* 1994; 11: 1707-1711.
41. Lui J.H, Chen G.H, Yeh H.Z, Huang C.K, Poon S.K. Enteric coated peppermint oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective, randomized trial. *J. Gastroenterol.* 1997; 32: 765-8.
42. Fernandez F. *Menta x piperita* en el tratamiento de síndrome de colon irritable. *Invest. Med. Inter.* 1990; 17: 42-6.
43. Kline RM, Kline JJ, Palma JD, Barbero GJ. Enteric coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J. Pediatric.* 2001; 138: 125-128.
44. Schulz V, Hansel R, Blumenthal M, Tyler V.E. *Rational Phytotherapy*. Fifth edition. Berlin: Springer- Verlag; 2004.
45. Commission E Monographs: The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines, (eds. Blumenthal, M, Busse, WR) 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin TX (1998).
46. Grigoleit HG, Grigoleit P. Peppermint oil in irritable bowel syndrome review. *Phytomedicine* 2005; 12: 601-605.
47. Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome. A critical review and metaanalysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 1131-5.

48. Dresser GK, Wacher V, Wong S. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity *in vitro* and *in vivo*. Clin. Pharmacol. Ther. 2002; 72: 247-55.
49. Dresser GK, Wacher V, Ramtoola Z, Cumming K, Bailey DG. Peppermint oil increases the oral bioavailability of felodipine and simvastatin. Amer. Soc. Clin. Pharmacol. Ther. Ann. Meeting 2002; TPII-95: March 24-27.
50. PDR for Herbal Medicines, 3rd ed., Thomson medical Economics, Montvale, NJ (2004).
51. Thorup G, Würtzen J, Carstensen J, Olsen P. Short term study in rats dosed with peppermint oil. Toxic. Lett. 1983; 19: 211-215.
52. Spindler P, Madsen C. Subchronic toxicity study of peppermint oil in rats. Toxic. Lett. 1992; 62: 215-220.
53. Tanker N, Koyuncu M, Çoşkun M. Farmasötik Botanik. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:88; 2004.
54. Mills S, Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy, Churchill Livingstone, Edinburgh 2000.
55. Kirchhoff R, Beckers C, Kirchhoff G, Trinczek-Gaßner H, Petrowicz O, Reimann H. Increase in choleresis by means of artichoke extract. Results of a randomized placebo-controlled double blind study. Phytomedicine 1994; 1: 107-15.
56. Gebhardt R, Fausel M. Antioxidant and hepatoprotective effects of artichoke extracts and constituents in cultured rat hepatocytes. Toxicol. Vitro 1997; 11: 669-72.
57. Gebhardt R. Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by artichoke leaf extracts is mainly due to luteolin. Cell Biol. Toxicol. 1997; 13: 58.
58. Brown JE, Rice-Evans CA. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation *in vitro*. Free Rad. Res. 1998; 29: 247-55.
59. Pe'rez-Garcia F, Adzet T, Canigüeral S. Activity of artichoke leaf extract on reactive oxygen species in human leukocytes. Free Rad. Res. 2000; 33: 661-5.

60. Rechner AR, Pannala AS, Rice-Evans CA. Caffeic acid derivatives in artichoke extract are metabolised to phenolic acids *in vivo*. Free Rad. Res. 2001; 35: 195–202.
61. Matuschowski P, Gumbinger HG, Nahrstedt A, Winterhoff H. Testing of *Cynara scolymus* L. in the isolated perfused rat liver. Planta Med. 1997; 63: 55.
62. Gebhardt R. Hepatocellular actions of artichoke extracts: stimulation of biliary secretion, inhibition of cholesterol biosynthesis and antioxidant properties. Phytomedicine 1996; 3(Supp. 1): 51.
63. Fintelmann V, Menssen HG. Artichoke leaf extract. Current knowledge concerning its efficacy as a lipid-reducer and antidyspeptic agent. Dtsch. Apoth. Ztg. 1996; 136:1405–1414.
64. Fintelmann V, Petrowicz O. Long term administration of an artichoke extract for dyspepsia symptoms. Results from an observational study. Natura Med. 1998; 13: 17–26.
65. Marakis G, Walker A.F, Middleton R.W, Booth J.C.L, Wright J, Pike D.J. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. Phytomedicine 2002; 9: 694-699.
66. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grünewald E, Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol. Ther. 2003; 18: 1099-1105.
67. Ghayur MN, MPhil, Gilani AH. Pharmacological Basis for the Medicinal Use of Ginger in Gastrointestinal Disorders. Diges. Dis. Sci. Vol. 50, No. 10, 2005: 1889-1897.
68. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis Rhizoma: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. Phytomedicine 12, 2005; 684-701.
69. Ghayur MN, Gilani AH. Ginger: from myths to reality. In Handbook of Ethnotherapies. CE Gottschalk, JC Green (eds). Hamburg: Verlag und Vertrieb; 2005.
70. Johns Cupp M. Toxicology and clinical pharmacology of herbal products. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2000.

71. Capasso F, Gaginella T.S, Grandolini G, Izzo A.A. Phytotherapy. A quick reference to herbal medicine. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2003.
72. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. 1, Geneva: 1999.
73. Langner E, Greifenberg S, Gruenwald J. Ginger: History and use. Adv. Ther. 1998; 15: 25-44.
74. Mascolo N, Jain R, Jain SC, Capasso F. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). J Ethnopharmacol. 1989; 27: 129-140.
75. Ghayur MN, Gilani AH. Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage-dependent calcium channels. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2005; 45: 74-80.
76. Kaul P.N, Joshi B.S. Alternative medicine: Herbal drugs and their critical appraisal. Basel (Switzerland): Birkhauser Verlag; 2001.
77. Afzal M, Al-Hadidi D, Menon M, Pesek J, Dhami M.S. Ginger: an ethnomedical, chemical and pharmacological review. Drug Metab. Drug Inter. 2001; 18 (3-4): 159-190.
78. Yamahara J, Huang Q, Li L, Xu L, Fujimura H. Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. Chem. Pharm. Bull. 1990; 38: 430-431.
79. Mowrey DB, Clayson DE. Motion sickness, ginger, and psychophysics. Lancet 1982; 1: 65-657.
80. Sharma SS, Gupta YK. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger. J. Ethnopharmacol. 1998; 62: 49-55.
81. Hashimoto K, Satoh K, Murata B, Sakakibara L, Kase Y, Ishige A, Higuchi M, Sasaki H. Component of *Zingiber officinale* that improves the enhancement of small intestinal transport. Planta Med. 2002; 68 (10): 936-939.
82. Suekawa M, Ishige A, Yuasa K, Sudo K, Aburada M, Hosoya E. Pharmacological studies on ginger: I. Pharmacological actions of pungent constituents, (6)-gingerol and (6)-shogaol. J. Pharmacobiodynamic 1984; 7 (11): 836-848.

83. Borelli F, Capasso R, Pinto, Izzo AA. Inhibitory effect of ginger (*Zingiber officinale*) on rat ileal motility *in vitro*. Life Sci. 2004; 74: 2889-2896.
84. Hashimoto K, Kase Y, Murata P, Kido T, Nakai Y, Sakakibara L, Higuchi M, Sasaki H, Okada M. Pharmacological evaluation of Shokyo and Kankyo. Biol. Pharm. Bull. 2002; 25: 1183-1187.
85. Yamahara J, Miki K, Chisaka T, Sawada T, Fujimura H, Tomimatsu T, Nakano K, Nohara T. Chologogic effect of ginger and its active constituents. J. Ethnopharmacol. 1985; 13: 217-225.
86. Schmid R, Schick T, Steffen R, Tschoop A, Wilk T. Comparison of seven commonly used agents for prophylaxis of seasickness. J. Travel Med. 1994; 1(4): 203-206.
87. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1990; 38: 19-24.
88. Bone M, Wilkinson E, Young DJ, McNeil JR, Charlton S. Ginger root a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. Anaesthesia 1990; 45: 669- 671.
89. Nishritha B, Sanjay S. *Asparagus racemosus*-Ethnopharmacological evaluation and conservation needs. J. Ethnopharmacol. 2007; 110: 1-15.
90. Velavan S, Nagulendran KR, Mahesh R, Hazeena Begum V. *Asparagus racemosus*-A Review. Pharmacognosy Rev. Vol 1, Issue 2, 2007; 350-360.
91. Asmari S, Zafar R, Ahmad S. Production of sarsasapogenin from tissue culture of *Asparagus racemosus* and its quantification by HPTLC. Iranian J. Pharm. Res. Suppl. 2, 2004; 66–67.
92. Kar D.K, Sen S. Sarasapogenin in callus culture of *Asparagus racemosus*. Current Sci. 54, 1985; 585.
93. Wiboonpun N, Phuwapraisirisan P, Tip-pyang S. Identification of antioxidant compound from *Asparagus racemosus*. Phytotherapy Res. 18, 2004; 771–773.

94. Sekine T, Fukasawa N, Kashiwagi Y, Ruangrungsi N, Murakoshi I. Structure of asparagamine A, a novel polycyclic alkaloid from *Asparagus racemosus*. Chem. Pharm. Bull. 42, 1994; 1360.
95. Sekine T, Fukasawa N, Murakoshi I, Ruangrungsi N. A 9, 10-dihydrophenanthrene from *Asparagus racemosus*. Phytochemistry 44, 1997; 763–764.
96. Ahmad S, Jain P.C. Chemical examination of Shatavari (*Asparagus racemosus*). Bull. Med. Ethnobot. Res. 12, 1991; 157–160.
97. Dinan L, Savchenko T, Whiting P. Phytoecdysteroids in the genus *Asparagus* (Asparagaceae). Phytochemistry 56, 2001; 569–576.
98. Venkatesan N, Thiyagarajan V, Narayanan S, Arul A, Raja S, Kumar S.G.V, Rajarajan T, Perianayagam J.B. Anti-diarrhoeal potential of *Asparagus racemosus* wild root extracts in laboratory animals. J. Pharm. Pharm. Sci. 8, 2005; 39-45.
99. Datta G.K, Sairam K, Priyambada S, Debnath P.K, Goel R.K. Antiulcerogenic activity of Satavari mandur-an ayurvedic herbo-mineral preparation. Indian J. Exp. Biol. 40, 2002; 1173-1177.
100. Sairam K, Priyambada S, Aryya N.C, Goel R.K. Gastroduodenal ulcer protective activity of *Asparagus racemosus*: an experimental, biochemical and histological study. Journal of Ethnopharmacol. 86, 2003; 1-10. 1
101. Bhatnagar M, Sisodia S.S, Bhatnagar R. Antiulcer and antioxidant activity of *Asparagus racemosus* Willd. and *Withania somnifera* Dunal in rats. Ann. New York Acad. Sci. 1056, 2005; 261-278.
102. Rege N.N, Thatte U.M, Dahanukar S.A. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. Phytotherapy Res. 13, 1999; 275-291.
103. Kamat J.P, Boloor K.K, Devasagayam T.P.A, Venkatachalam S.R. Antioxidant properties of *Asparagus racemosus* against damage induced by γ -radiation in rat liver mitochondria. J. Ethnopharmacol. 71, 2000; 425-435.
104. Dahanukar S.A, Kulkarni R.A, Rege N.N. Pharmacology of medicinal plants and natural products. Indian J. Pharm. 32, 2000; 81-118.

105. Dalvi S.S, Nadkarni P.M, Gupta K.C. Effect of *Asparagus racemosus* (Shatavari) on gastric emptying time in normal healthy volunteers. J. Postgrad. Med. 36, 1990; 91-94.
106. Nanal B.P, Sharma B.N, Ranade S.S, Nande C.V. Clinical study of Shatavari (*Asparagus racemosus*). J. Res. Indian Med. 9, 1974; 23-29.
107. Goel R.K, Prabha T, Kumar M.M, Dorababu M, Prakash H, Singh G. Teratogenicity of *Asparagus racemosus* Willd. Root, a herbal medicine. Indian J. Exp. Biol. 44 (7), 2006; 570-573.
108. Staesche K, Schleinitz H. *Curcuma*. In: Hansel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G, editors. Hagers Handbuch der Pharmazautischen Praxis. 5th ed. Volume 4. Drogen A-D. Berlin-Heidelberg-New York-London: Springer-Verlag, 1992; 1084-102.
109. Gonda R, Takeda K, Shimizu N, Tomoda M. Characterization of a neutral polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. Chem. Pharm. Bull. 1992; 40: 185-188.
110. Deters M, Siegers C, Muhl P, Hansel W. Choleretic effects of curcuminoids on an acute cyclosporin-induced cholestastis in the rat. Planta Med. 1999; 65: 610-3.
111. Siegers C-P, Deters M, Strubelt O, Hansel W. Choleretic properties of different curcuminoids in the rat bile-fistula model. Pharm. Pharmacol. Lett. 1997; 7: 87-89.
112. Deters M, Siegers C, Hansel W, Schneider KP, Hennighausen G. Influence of curcumin on cyclosporin-induced reduction of biliary bilirubin and cholesterol excretion and on biliary excretion of cyclosporin and its metabolites. Planta Med. 2000; 66: 429-34.
113. Thamlikitkul V, Dechatiwongse T, Chantrakul C. Randomised double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. J. Med. Assoc. Thai 1989; 72: 613-20.
114. Van Dau N, Ngoc Ham N, Huy Khac D, Thi Lam N, Tong Son P, Thi Tan N. The effects of a traditional drug, turmeric (*Curcuma longa*), and placebo on the healing of duodenal ulcer. Phytomedicine 1998; 5: 29-34.

115. Hata M, Sasaki E, Ota M, Fujimoto K, Shichida T, Honda M. Allergic contact dermatitis from curcumin (turmeric). *Contact Dermatitis* 1997; 36: 107-8.
116. Samuelsson G. *Drugs of Natural Origin*. 4th Revised edition, Kristianstad, Sweden: Swedish Pharmaceutical Press;1999.
117. Hedge I.C, Lamond J.M. *Foeniculum* Miller, in "Flora of Turkey and the East Aegean Islands" (ed. Davis, P.H.), Vol. 4. Edinburgh: University Press; 1972: pp. 376-377.
118. Baytop A. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, Üniversite yayın no: 3637, Eczacılık Fakültesi yayın no: 58; 1996.
119. Muckensturm B, Foechterlen D, Reduron J-P, Danton P, Hildenbrand M. Phytochemical and chemotaxonomic studies of *Foeniculum vulgare*. *Biochem. System. Ecol.* 1997; 25(4): 353-358.
120. Karlsen J, Baerheim Svendsen A, Chingova B, Zolotovich G. Fruits of *Foeniculum* species and their essential oil. *Planta Med.* 1969; 17(3): 281-293.
121. Demirezer Ö. ed. *Tedavide kullanılan bitkiler "FFD MONOGRAFLARI"*. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.
122. Ono M, Masuoka C, Ito Y, Niiho Y, Kinjo J, Nohara T. Antioxidative and antihyaluronidase activities of some constituents from *Foeniculi Fructus* (fruit of *Foeniculum vulgare* Miller). *Food Sci. Technol. Int.* 1997; 3: 53-55.
123. Mendez J, Castro-Poceiro J. Coumarins in *Foeniculum vulgare* fruits. *Revista Latinoamericana de Quimica* 1981; 12(2): 91-92.
124. Plessi M. Evaluation of levels of organic acids, sugars and minerals in widely consumed vegetables: Effects of microwave cooking. *Rivista di Scienza dell'Alimentazione* 1995; 24(1): 23-33.
125. Puodziuniene G, Janulis V, Milasius A, Budnikas M. Development of throat clearing herbal teas. *Medicina* 2004; 40(8): 762-767.
126. Niiho Y, Takayanagi I, Takagi K. Effects of a combined stomachic and its ingredients on rabbit stomach motility in situ. *Japan. J. Pharmacol.* 1977; 27(1): 177-179.

127. Vasudevan K, Vembar S, Veeraraghavan K, Haranath P.S. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J. Gastroenterol.* 2000; 19(2): 53-56.
128. Platel K, Srinivasan K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. *Nutr. Res.* 2001; 21(9): 1309-1314.
129. 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. *Alter. Ther. Health Med.* 2003; 9(4): 58-61.
130. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytotherapy Res.* 2005; 19(4): 335-340.
131. Crotteau C.A, Wright S.T, Eglash A. Clinical inquiries. What is the best treatment for infants with colic. *The J. Family Practice* 2006; 55(7): 634-636.
132. Schwartz H.J, Jones R.T, Rojas A.R, Squillace D.L, Yunginger J.W. Occupational allergic rhinoconjunctivitis and asthma due to fennel seed. *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1997; 78(1): 37-40.
133. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 2000; 84(4): 460-462.
134. Zargari A. In: *Medical plants 1*. Tehran: Tehran University Publication; 1991; pp. 32-37.
135. Ostad S.N, Sharifzadeh M, Soody M. Evaluation of toxicity of *Foeniculum vulgare* variety dulce and its LD₅₀. *Barij Essence Pamphlet.* 2000; 1: 24-26.
136. Zhu M, Wong P.Y.K, Li R.C. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999; 51(12): 1391-1396.
137. Haensel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G. editors. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. 5th ed. Drogen AD. Berlin: Springer-Verlag; 1992.

138. Yılmaz BS, Özbek H, Çitoğlu GS, Uğraş S, Bayram İ, Erdoğan E. Analgesic and hepatoprotective effects of *Chelidonium majus* L. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2007; 36(1): 9-20.
139. Hiller KO, Ghorbani M, Schilcher H. Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine and *Chelidonium majus* extracts on isolated guinea pig ileum. Planta Med. 1998; 64: 758-60.
140. Lin WC, Chang HL. Relaxant effects of berberine on the rat fundus. Res. Commun. Molec. Pathol. Pharmacol. 1995; 90: 333-46.
141. Boegge SC, Kesper S, Verspohl EJ, Nahrstedt A. Reduction of ACh-induced contraction of rat isolated ileum by coptisine, (+)-caffeoylmalicacid, *Chelidonium majus*, and *Corydalis lutea* extracts. Planta Med. 1996; 62: 173-4.
142. Vahlensieck U, Hahn R, Winterhoff H, Gumbinger HG, Nahrstedt A, Kemper FH. The effect of *Chelidonium majus* herb extract on choleresis in the isolated perfused rat liver. Planta Med. 1995; 61: 267-70.
143. Ritter R, Schatton WFH, Gessner B. Clinical trial on standardised celandine extract in patients with functional epigastric complaints: results of a placebo controlled double blind trial. Complement. Ther. Med. 1993; 1: 189-93.
144. Ardjah H. Therapeutic aspects of functional symptoms of the upper abdomen in biliary tract diseases. Fortschritte der Medizin. Supplement: die Kongressinformation für die Praxis 1991; 115: 2-8.
145. Benninger J, Schneider H.T, Schuppan D, Kirchner T, Hahn E.G. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). Gastroenterology 1999; 117(5): 1234-7.
146. Greving I, Meister V, Monnerjahn C, Müller K.M, May B. *Chelidonium majus*: a rare reason for severe hepatotoxic reaction. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1998; 7 (Suppl 1): S66-9.
147. Etxenagusia M.A, Anda M, Gonzalez-Mahave I, Fernandez E. Fernandez de Corres L Contact dermatitis from *Chelidonium majus* (greater celandine). Contact Dermatitis 2000; 43(1): 47.
148. Pritchard NM. Gentiana L. in "Flora of Turkey and the East Aegean Islands" (ed. Davis, P.H.), Vol.6. Edinburgh: University Press; 1978.

149. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines, The Pharmaceutical Press, London (1996).
150. Meier B, Meier-Liebi M. *Gentiana*. In: Hansel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G. editors. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th ed. Vol. 5. Drogen E-O. Berlin: Springer-Verlag, 1993; 227-47.
151. Öztürk N, Herekman-Demir T, Öztürk Y, Bozan B, Başer KHC. Choleretic activity of *Gentiana lutea* ssp. *Symphandra* in rats. *Phytomedicine* 1998; 5: 283-288.
152. Mathew A, Taranalli AD, Torgal SS. Evaluation of anti-inflammatory and wound healing activity of *Gentiana lutea* rhizome extract in animals. *Pharm. Biol.* 2004; 42: 8-12.
153. Schilcher H. Pharmacology and toxicology of essential oils. *Therapiewoche* 1986; 36(11): 1100-1112.
154. Forster HB, Niklas H, Lutz S. Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Med.* 1980; 40: 309-319.
155. The Complete Drug Reference, 45th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2007.
156. Forster H. Spasmolytic effect of plant carminatives. Animal experiment studies. *ZFA. Zeit. Allgemeinmedizin* 1983; 59(24): 1327-33.
157. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985; 35: 408-14.
158. British Herbal Pharmacopoeia, British Herbal medicine Association, Bournemouth 1983.
159. Kreitmair H. *Artemisia absinthium* L., the true wormwood. *Die Pharm.* 1951; 6(1): 27-8.
160. Gilani AH, Janbaz KH. Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminofen and CCL₄-induced hepatotoxicity. *Gen. Pharm.* 1995; 26: 309-315.
161. Schutz K, Carle R, Schieber A. *Taraxacum*-A review on its phytochemical and pharmacological profile. *J. Ethnopharmacol.* 2006; 107: 313-323.

162. Sweeney B, Vora M, Ulbricht C, Basch E. Evidence-based systematic review of dandelion (*Taraxacum officinale*) by natural standard research collaboration. J. Herbal Pharmacother. 2005; 5: 79–93.
163. Önal S, Timur S, Okutucu B, Zihnioğlu F. Inhibition of α -glucosidase by aqueous extract of some potent antidiabetic medicinal herbs. Prep. Biochem. Biotech. 2005; 35: 29-36.
164. Ertaş Ö.S, Aktaş H.F, Haznedaroğlu M.Z. Analysis of sodium and potassium levels in *Taraxacum officinale* by flame emission photometry. Acta Pharm. Turcica 2005; 47: 127-130.
165. Bussemaker J. The choleretic effect of dandelion. Naunyn-Schmiedebergs Arc. Exper. Pathol. Pharmacolog. 1936; 181: 512-513.
166. Bohm K. Untersuchungen über choleretische Wirkungen einiger Arzneipflanzen. Arz.-Forsch. /Drug Res. 1959; 9: 376-378.
167. Pirtkien R, Surke E, Seybold G. Vergleichende Untersuchungen über die choleretische Wirkung verschiedener Arzneimittel bei der Ratte. Die Med. Welt 1960; 26: 1417-1422.
168. Racz-Kotilla E, Racz G, Solomon A. The action of *Taraxacum officinale* extracts on the body weight and diuresis of laboratory animals. Planta Med. 1974; 26: 212-217.
169. Hagymasi K, Blazovics A, Lugasi A, Kristo SzT, Feher J, Kery A. In vitro antioxidant evaluation of dandelion (*Taraxacum officinale* WEB.) water extracts. Acta Alimentaria 2000; 29: 1-7.
170. Popovic M, Kaurinovic B, Mimica-Dukic N, Vojinovic-Miloradov M, Dordevic A. Combined effects of plant extracts and xenobiotics on liposomal lipid peroxidation. Part 3. Dandelion extract-CCl4/fullnerol. Oxid. Comm. 2001; 24: 335-343.
171. Hu C, Kitts D.D. Dandelion (*Taraxacum officinale*) flower extract suppresses both reactive oxygen species and nitric oxide and prevents lipid oxidation *in vitro*. Phytomedicine 12, 2005; 588-597.
172. Tita B, Bello U, Faccendini P, Bartolini R, Bolle P. *Taraxacum officinale* W: pharmacological effect of ethanol extract. Pharmacol. Res. 1993; 27: 23-24.

173. Lovell C.R, Rowan M. Dandelion dermatitis. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 185–188.
174. Jovanovic M, Poljacki M, Mimica-Dikuc N, Boza P, Vujanovic L.J, Duran V, Stojanovic S. Sesquiterpene lactones mix patch testing supplemented with dandelion extract in patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and non-allergic chronic inflammatory skin diseases. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 101-110.
175. Lundh K, Hindsen M, Gruvberger B, Möller H, Svensson A, Bruze M. Contact allergy to herbal teas derived from Asteraceae plants. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 196-201.
176. Wegener T, Wagner H. The active components and the pharmacological multi-target principle of STW 5 (Iberogast®). *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 20-35.
177. Wagner H. Multi-target-therapy: perspective not only in functional dyspepsia. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 122-129.
178. Madisch A, Melderis H, Mayr G, Sassin I, Hotz J. A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39: 511-517.
179. Holtmann G, Haag S, Adam B, Funk P, Wieland V, Heydenreich CJ. Effects of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil on symptoms and quality of life in patients suffering from functional dyspepsia. *Phytomedicine* 10 (Suppl. 4), 2003; 56-57.
180. Rösch W, Liebrechts T, Gundermann KH, Vinson BR, Holtmann G. Phytotherapy for functional dyspepsia: A review of the clinical evidence for the herbal preparation STW 5. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 114-121.
181. Heinle H, Hagelauer D, Pascht U, Kelber O, Weiser D. Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast®) and its components. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 75-79.
182. Sibaev A, Yuce B, Kelber O, Weiser D, Schirra J, Göke B. STW 5 (Iberogast®) and its individual herbal components modulate intestinal electrophysiology of mice. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 80-89.

183. Reichling J, Saller R. *Iberis amara* L. (bitter candytuft)-profile of a medicinal plant. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Nat.* 9 (Suppl.1), 2002; 21-33.
184. Hagelauer D, Kelber O, Weiser D, Heinle H. Spasmolytic effect of STW 5 on hydrogen peroxide induced contractions of mouse ileum *in vitro*. 2005; *Gut* 54 (Suppl. VII): A257.
185. Yuce B, Wallbach J, Sibaev A, Vinson B, Weiser D, Kelber O, Goeke B, Storr M. Modulation of the peristaltic reflex of rat small intestine segments by STW 5. *Gut* 2006.
186. Michael S, Kelber O, Vinson B, Nieber K. Herbal preparations STW 5 and STW 6 inhibit inflammation-mediated motility disorders in the ileum. *Gut* 2006.
187. Okpanyi SN, Mark M, Wahl MA. Gastrointestinal motility modulation with Iberogast[®]. *Acta Horticult.* 1993; 332: 227-235.
188. Ammon HPT, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast[®] (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 67-74.
189. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A, Maddox AF, Jones KL, Schemann M, Holtmann G, Feinle-Bisset C. Effects of Iberogast[®] on proximal gastric volume, antropyloroduodenal (APD) motility and gastric emptying in healthy men. *Neurogastroenterol* 2006.
190. Holtmann G, Adam B, Vinson B. Evidenz-basierte Evidence-based medicine and phytotherapy for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a systematic analysis of evidence for the herbal preparation Iberogast[®]. *Wien. Med. Wochenschr.* 2004; 154: 21-22.
191. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast[®]). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 40-49.
192. Germann I, Hagelauer D, Kelber O, Vinson B, Laufer S, Weiser D, Heinle H. Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast[®]). *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2006; 45-46.
193. Di Carlo G, Autore G, Izzo A, Maiolino P, Mascolo N, Viola P, Diurno M, Capasso F. Inhibition of intestinal motility and secretion

by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 45: 1054-1059.

194. Izzo A, Caposso R, Senatore F, Seccia S, Morrica P. Spasmolytic activity of medicinal plants used for the treatment of disorders involving smooth muscles. *Phytotherapy Res.* 1996; 10: 107-108.
195. Spencer NJ, Smith TK. Simultaneous intracellular recordings from longitudinal and circular muscle during the peristaltic reflex in guinea-pig distal colon. *J. Physiol.* 2001; 533: 787-799.
196. Pluja L, Fernandez E, Jimenez M. Neural modulation of the cyclic electrical and mechanical activity in the rat colonic circular muscle: putative role of ATP and NO. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126: 883-892.
197. Hohenester B, Ruhl A, Kelber O, Schemann M. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004; 16: 765-773.
198. Wall FA, Suer AH, Hayter A, Tugwell AC. The effect of ethanol on spontaneous contractions and the contraction produced by periarterial nerve stimulation and by acetylcholine in the rat isolated ileum. *Gen. Pharm. Vasc. Syst.* 1987; 18: 631-635.
199. Schempp H, Weiser D, Kelber O, Elstner EF. Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 and its components. *Phytotherapy* 13 (Suppl. V), 2006; 36-44.
200. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z. Gastroenterol.* 2002; 40: 401-408.
201. Saller R, Pfister-Hotz G, Iten F, Melzer J, Reichling J. Iberogast®: a modern phytotherapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome)-from phytotherapy to evidence based phytotherapy. A systematic review. *Forsch. Komplementarmed. Klas. Naturheilkd.* 9 (Suppl. 1), 2002; 1-20.
202. Buchert D. Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie. *Z. Phytother.* 1994; 15: 24-25.
203. von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(6): 1268-75.

204. Sassin I, Buchert D. Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast® in the therapy of functional dyspepsia. *Phytomedicine* 7 (Suppl. II), 2000; 91-92.
205. Teuscher E, Lindequist U. *Biogene Gifte*. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer; 1994; pp. 255-259.
206. Sethi OP, Anand KK, Gulati OD. Evaluation of xanthotoxol for central nervous system activity. *J. Ethnopharmacol.* 1992; 36: 239-247.
207. Botion L.M, Ferreira A.V.M, Cortes S.F, Lemos V.S, Braga F.C. Effects of the Brazilian phytopharmaceutical product Ierobina® on lipid metabolism and intestinal tonus. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 102: 137-142.
208. Schmeda-Hirschmann G, Rojas de Arias A. A survey of medicinal plants of Minas Gerais, Brazil. *J. Ethnopharmacol.* 1990; 29: 159-172.
209. May B, Kuntz HD, Kieser M, Köhler S. Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzn. Forsch.* 1996; 46: 1149-1153.
210. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, Vinson B, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter trial. *Digestion* 2004; 69: 45-52.
211. Micklefield G, Jung O, Greving I, May B. Effects of Intraduodenal Application of Peppermint Oil (WS® 1340) and Caraway Oil (WS® 1520) on gastroduodenal motility in healthy volunteers. *Phytotherapy Res.* 2003; 17: 135-140.
212. Verkijk M, Vecht J, Gielkens HA. Effects of medium-chain and long-chain triglycerides on antroduodenal motility and small bowel transit time in man. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1983-1939.
213. May B, Kohler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 1671-7.
214. Freise J, Kohler S. Peppermint oil/caraway oil fixed combination in non-ulcer dyspepsia. Equivalent efficacy of the drug combination in

an enteric coated or enteric soluble formulation. *Pharmazie* 1999; 54: 210-5.

215. Madisch A, Heydenreich C.J, Wieland V, Hufnagel R, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study. *Arzn. Forsch.* 1999; 49(11): 925-32.
216. Andersen KE. Contact allergy to toothpaste flavours. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 195-8.
217. Canlan CD. Oil of cloves, laurel, lavender, peppermint. *Contact Dermatitis Newsletter* 1970; 7: 148.
218. Wilkinson SM, Beck MH. Allergic contact dermatitis from menthol in peppermint. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 42-3.
219. McGowan EM. Menthol urticaria. *Arch. Dermatol.* 1966; 94: 62-3.
220. Parys BT. Chemical burns resulting from contact with peppermint oil mar: a case report. *Burns Incl. Therm. Inj.* 1983; 9: 374-5.
221. Weston CFM. Anal burning and peppermint oil. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63: 717.
222. Spurlock BW, Dailey TM. Shortness of (fresh) breath-toothpaste induced bronchospasm. *N. Eng. J. Med.* 1990; 323: 1845-6.
223. Thomas JG. Peppermint fibrillation. *Lancet* 1962; i: 222.
224. Westphal J, Horning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints. Results of a clinical study with a preparation of several plants. *Phytomedicine* 1996; 2: 285-91.
225. Borgia M, Camarri E, Cataldi V, Frigerio G, Minerva V, Miracco A. Double-blind double-controlled polycenter study on the therapeutic activity of a well-known combination of medicinal herbs. *La Clinica Terapeutica* 1985; 114(5): 401-9.
226. Tatsuta M, Iishi H. Effect of treatment with Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993; 7: 459-462.
227. Miyoshi A, Yachi A, Msamune O. Clinical evaluation of the efficacy of TJ-43 Tsumura Rikkunshi-to on chronic gastritis with abdominal

symptom-multicenter groups study in comparison with cisapride. Prog. Med. 1991; 11: 1605-31.

228. itm Institute for Traditional Medicine [internet]. 2009 [05.02.2009 okundu]. <http://www.itmonline.org/arts/hoelen.htm>
229. Maruyama Y, Maruyama M, Takada T. A case of pneumonitis due to Rikkunshi-to. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1994; 32: 84-9.
230. Yagi M, Homma S, Kubota M. The herbal medicine Rikkunshi-to stimulates and coordinates the gastric myoelectric activity in post-operative dyspeptic children after gastrointestinal surgery. Ped. Surg. Int. 2004; 19: 760-765.
231. Hayakawa T, Arakawa T, Kase Y. Liu-Jun-Zi-Tang, a Kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. Drugs Exp. Clin. Res. 1999; 25: 211-218.
232. Lee T.H, Choi J.J, Kim D.H, Choi S, Lee K.R, Son M, Jin M. Gastroprokinetic effects of DA-9701, Anew prokinetic agent formulated with Pharbitis Semen and Corydalis Tuber. Phytomedicine 2008; 15: 836-843.
233. Ono M, Noda N, Kawasaki T, Miyahara K. Reinvestigation of the component organic acid and glycosidic acids of pharbitin, the crude ether-insoluble resin glycoside (convolvulin) of Pharbitidis Semen (seeds of *Pharbitis nil*). Chem. Pharm. Bull. 1990; 38: 1892-1897.
234. Ma W.G, Fukushi Y, Tahara S, Osawa T. Fungitoxic alkaloids from Hokkaido Papaveraceae. Fitoterapia 2000; 71: 527-534.
235. Oikawa T, Ito G, Koyama H, Hanawa T. Prokinetic effect of a Kampo medicine, Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang), on patients with functional dyspepsia. Phytomedicine 2005; 12: 730-734.
236. Sakai K, Miyazaki Y, Yamane T, Saitoh Y, Ikawa C, Nishihata T. Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on Gastric secretion in rabbits. Chem. Pharm. Bull. 1989; 37: 215-217.
237. Yamahara J, Mochizuki H, Matsuda H, Fujimura H. Anti-ulcer effect of Magnoliae cortex and its active constituents. J. Trad. Med. 1987; 4: 100-106.

238. Koezuka Y, Honda G, Tabata M. An intestinal propulsion promoting substance from *Perilla frutescens* and its mechanism of action. *Planta Med.* 1985; 51: 480-482.
239. Qin F, Huang X, Zhang HM, Ren P. Pharmacokinetic comparison of puerarin after oral administration of Jiawei-Xiaoyao-San to healthy volunteers and patients with functional dyspepsia: influence of disease state. *J Pharm. Pharm.* 2009; 61: 125-129.
240. Veldhuyzen van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 628-9.
241. Nyren O, Adami H-O, Bates S. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N. Eng. J. Med.* 1986; 314: 339-43.
242. Ernst E, De Smet PAGM, Shaw D. Traditional remedies and the 'test of time'. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 99-100.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Hanife

Soyadı : AYKUT

Doğum yeri ve tarihi : Ankara, 1971

Eğitimi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Çankaya Lisesi
Ankara Çankaya Lisesi, Ortaokulu
Ankara Halide Edip Adıvar İlkokulu

Yabancı dili : İngilizce

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimi ve tezimi tamamlamam sırasında, her konuda benden tüm destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Nurgün Erdemoğlu'na çok teşekkür ederim.

Çalışmam süresince benden yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Turhan Baykal'a teşekkür ederim.

Çevirilerimde bana yardım eden arkadaşlarım Dr. Şeyda Kunt'a ve Dr. İnci Başak İnce'ye teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamasında benden destek ve yardımlarını esirgemeyen aileme anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.