



**PEDİATRİ HASTALARINDA GAZ SANCISINDA KULLANILAN
BİTKİSEL ÜRÜNLERDE PİROLİZİDİN ALKALOİT
KONTAMİNASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Semih BULUT

UZMANLIK TEZİ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FİTOFARMASİ UZMANLIK PROGRAMI**

EKİM 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Semih BULUT

PEDİATRİ HASTALARINDA GAZ SANCISINDA KULLANILAN BİTKİSEL
ÜRÜNLERDE PİROLİZİDİN ALKALOİT KONTAMİNASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
(Uzmanlık Tezi)

Semih BULUT

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
EKİM 2021

ÖZET

Bu araştırmada, pediatri hastalarında gaz sancısında kullanılan bitkisel içerikli ürün kullanım sıklığı, hangi bitkisel içerikli ürünlerin kullanıldığı, bitkisel ürünlerin nereden alındığı ve bitkisel ürünlerin tercih edilme nedenleri değerlendirilmiştir. Bu kapsamda piyasada çocukların gaz sancısında kullanılmak üzere sıklıkla satılan bu bitkisel ürünlerin pirolizidin alkaloit içeriklerinin tespiti amaçlanmıştır. Çalışmanın anket bölümü Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri Polikliniği ve Sosyal Pediatri Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Gaz sancısında sıklıkla satıldığı tespit edilen 28 bitkisel ürünün pirolizidin alkaloit içeriği de LC-QTOF-MS analizi ile saptanmıştır. Katılımcıların %31,5'inin çocuğuna gaz sancısında bitkisel ürün kullandığı, ebeveynlerin %51,3'ünün rezeneyi tercih ettiği, %59,0'ının gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünleri aktarlardan satın aldığı belirlenmiştir. Çalışmamızda, pirolizidin alkaloit kontaminasyonunu değerlendirmek için aktarlardan ve internetten temin edilen bitkisel ürünlerin %75'inde alkaloit tespit edilmiştir. 28 örnekten 16'sında europin; 2'sinde hem europin hem senesifilin bulunmuştur. Sadece senesifilin içeren örnek sayısı ise 7'dir. Pirolizidin alkaloidi içeren bitkisel ürünlerde alkaloit konsantrasyonu 31,163-434,067 µg/kg aralığında tespit edilmiştir. Bu çaylarda kontaminasyon olması nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozlarda tüketilmesinin hem çocuklar hem de anneler için sağlık sorunu oluşturacağı kesindir.

Bilim Kodu	1017
Anahtar Kelimeler	Gaz Sancısı, Pediatri, Çocuk, Bitkisel Ürünler, Pirolizidin alkaloitleri
Sayfa Adedi	106
Danışman	Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

EVALUATION OF PYRROLIZIDINE ALKALOID CONTAMINATION IN HERBAL PRODUCTS USED IN GAS PAIN IN PEDIATRIC PATIENTS

Semih BULUT

GAZI UNIVERSITY
FACULTY OF PHARMACY
OCTOBER 2021

ABSTRACT

In this study, the frequency of use of herbal products used in gas pain in pediatric patients, which herbal products are used, where the herbal products are taken from and the reasons for choosing herbal products were evaluated. In this context, it was aimed to determine the pyrrolizidine alkaloid contents of these herbal products, which are frequently sold in the market for use in children's gas pain. The survey part of the study was carried out in Gazi University Hospital General Pediatrics Polyclinic and Social Pediatrics Polyclinic. The pyrrolizidine alkaloid content of 28 herbal products found to be frequently sold in gas pains was also determined by LC-QTOF-MS analysis. It was detected that 31,5% of the participants made their children use herbal products in gas pain, 51,3% of the parents preferred fennel, and 59,0% of the parents bought herbal products used in gas pains from herbalists. In order to evaluate the pyrrolizidine alkaloid contamination, the alkaloid was detected in 75% of herbal products obtained from herbalists and the internet. Europine was detected in 16 of 28 samples and both europine and seneciphylline were found in 2 of 28 samples. The number of samples containing only seneciphylline is 7. The concentration of alkaloids in herbal products containing pyrrolizidine alkaloid was determined in the range of 31,163-434,067 µg/kg. Due to the contamination of these teas, it is certain that long-term and high-dose consumption will create a health problem for both children and mothers.

Science Code	1017
Key Words	Gas Pain, Pediatrics, Child, Herbal Products, Pyrrolizidine Alkaloid
Page Number	106
Supervisor	Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

TEŞEKKÜR

Tecrübelerini, bilgilerini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık sürecimde ve daha öncesinde her aşamada bana destek olan, aldığım kararlarda her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok değerli danışmanım Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN hocama tüm emekleri ve bana katkıları için sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecimde ve daha öncesinde kapısını rahatlıkla çalabildiğim, desteklerini hiçbir konuda benden esirgemeyen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tez dönemim boyunca her konuda rahatlıkla fikrini alabildiğim ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL ve Fitofarmasi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ'e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezim kapsamında desteklerini esirgemeyen, Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nazmi Mutlu KARAKAŞ'a ve Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında görev yapan Öğr. Gör. Ayhan İbrahim AYSAL'a destekleri için teşekkür ederim.

Ankara'da olduğum süre zarfında manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, beraber çalışmaktan her zaman mutlu olduğum, Arş. Gör. Dr. Hasya Nazlı EKİN'e, Arş. Gör. Sultan PEKACAR'a ve Ecz. Burçin ÖZÜPEK'e teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca uzmanlık sürecimde beni yalnız bırakmayan aileme, ilkokul arkadaşlarım Çağlar ÇAVDAR'a, Süleyman Çağlar KILINÇ'a ve üniversite dönem arkadaşım Burak COŞKUN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gastrointestinal Gaz	3
2.2. Kolik	3
2.2.1. Gastrointestinal rahatsızlık olarak kolik	4
2.2.2. Kolik epidemiyolojisi	4
2.2.3. Kolik etiyolojisi	6
2.2.4. Kolik tedavisi	6
2.3. Kolikte ve Gaz Sancısında Kullanılan Bazı Bitkiler	10
2.3.1. <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	11
2.3.2. <i>Matricaria recutita</i> L.	17
2.3.3. <i>Pimpinella anisum</i> L.	21
2.3.4. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	24
2.3.5. <i>Carum carvi</i> L.	27
2.3.6. <i>Anethum graveolens</i> L.	30
2.4. Pirolizidin Alkaloidleri	33

2.4.1. Pirolizidin alkaloidlerinin toksisitesi	34
2.4.2. Pirolizidin alkaloidleri ile gelişen akut ve kronik zehirlenmeler.....	35
2.4.3. Pirolizidin alkaloidlerinin genotoksitesi ve karsinojenitesi	35
2.4.4. Bitkilerde pirolizidin alkaloid kontaminasyonu	36
2.4.5. Pirolizidin alkaloid düzeyleri için düzenlemeler	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Anket Araştırması	45
3.1.1. Araştırmanın tipi, evreni ve yapıldığı yer.....	45
3.1.2. Etik onay.....	45
3.1.3. Örneklem seçimi.....	45
3.1.4. Veri toplama, anket formu ve uygulama şekli.....	45
3.1.5. Verilerin değerlendirilmesi.....	46
3.2. Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE)-LC-QTOF-MS ile Bitki Örneklerinde PA Kontaminasyonlarının Belirlenmesi.....	46
3.2.1. Temin edilen örnekler.....	46
3.2.2. Temin edilen örneklerin görüntüleri.....	47
3.2.3. Örneklerin hazırlanması ve SPE.....	50
3.2.4. Standart PA'nın hazırlanması ve LC-QTOF-MS ile ekstraktlarda PA kontaminasyon tayini.....	50
4. BULGULAR	53
4.1. Anket Bulguları	53
4.2. Morfolojik Analiz Bulguları.....	59
4.3. LC- QTOF MS Bulguları	61
4.4. PA Kontaminasyonunun Miktar Tayini Bulguları	68
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR.....	85

EKLER	99
Ek-1. Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu Onay Formu.....	100
Ek-2. Anket Örneği	102
ÖZGEÇMİŞ.....	104



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Örneklerin numaraları, içerikleri ve satın alındıkları yer	47
Çizelge 3.2. HPLC ve MS parametreleri	51
Çizelge 4.1. Yakınlık derecesi ile çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma arasındaki ilişki.....	53
Çizelge 4.2. Yaş dağılımına göre çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma bilgisi	54
Çizelge 4.3. Eğitim düzeyine göre çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma bilgisi	54
Çizelge 4.4. Çocuklara gaz sancısında kullanılan bitki ve droglar	55
Çizelge 4.5. Katılımcıların eğitim durumuna göre gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin satın alındığı yerler.....	56
Çizelge 4.6. Hasta cinsiyetine göre gaz sancısında bitkisel ürün kullanma sıklığı.....	56
Çizelge 4.7. Çocuklara gaz sancısında kullandırılan bitkisel ürün için danışılan kaynak ...	57
Çizelge 4.8. Yakınlık derecesine göre gaz sancısında kullandırılan bitkisel ürün için danışılan kaynak.....	57
Çizelge 4.9. Katılımcıların eğitim durumuna göre gaz sancısında bitkisel ürün tercih etme nedeni.....	58
Çizelge 4.10. PA'nın retansiyon zamanı (Rt) ve m/z değerleri.....	67
Çizelge 4.11. Europin miktar tayini bulguları	69
Çizelge 4.12. Senesifilin miktar tayini bulguları	70

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Pirolizidin halka yapısı	34
Şekil 2.2. Retronesine ait iskelet formülü	34
Şekil 3.1. 1-8 numaralı örnekler	48
Şekil 3.2. 8-16 numaralı örnekler	48
Şekil 3.3.17-23 numaralı örnekler	49
Şekil 3.4. 24-28 numaralı örnekler	49
Şekil 4.1. Örnek 1'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	61
Şekil 4.2. Örnek 2'ye ait MS toplam iyon kromatogramı.....	61
Şekil 4.3. Örnek 3'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	61
Şekil 4.4. Örnek 4'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	62
Şekil 4.5. Örnek 5'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	62
Şekil 4.6. Örnek 7'ye ait MS toplam iyon kromatogramı.....	62
Şekil 4.7. Örnek 10'a ait MS toplam iyon kromatogramı.....	62
Şekil 4.8. Örnek 11'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	63
Şekil 4.9. Örnek 12'ye ait MS toplam iyon kromatogramı.....	63
Şekil 4.10. Örnek 13'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	63
Şekil 4.11. Örnek 14'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	63
Şekil 4.12. Örnek 15'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	64
Şekil 4.13. Örnek 16'ya ait MS toplam iyon kromatogramı.....	64
Şekil 4.14. Örnek 21'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	64
Şekil 4.15. Örnek 22'ye ait MS toplam iyon kromatogramı.....	64
Şekil 4.16. Örnek 23'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	65
Şekil 4.17. Örnek 24'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	65
Şekil 4.18. Örnek 25'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	65

Şekil 4.19. Örnek 26'ya ait MS toplam iyon kromatogramı.....	65
Şekil 4.20. Örnek 27'ye ait MS toplam iyon kromatogramı.....	66
Şekil 4.21. Örnek 28'e ait MS toplam iyon kromatogramı.....	66
Şekil 4.22. Standart PA karışımına (50 ng/mL) ait toplam iyon kromatogramı.....	66
Şekil 4.23. Standart PA karışımına ait ekstrakte iyon kromatogramı.....	66
Şekil 4.24. Örnek 7'ye ait MS toplam iyon kromatogramı, senesifilin sinyalini gösteren ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı.....	68
Şekil 4.25. Örnek 11'e ait MS toplam iyon kromatogramı, europin sinyalini gösteren ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı.....	68
Şekil 4.26. Örnek 13'e ait MS toplam iyon kromatogramı, europin sinyalini gösteren ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı.....	69

RESİMLERİN LİSTESİ

Sayfa

Resim 2.1. <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	11
Resim 2.2. <i>Matricaria recutita</i> L.....	17
Resim 2.3. <i>Pimpinella anisum</i> L.....	21
Resim 2.4. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	24
Resim 2.5. <i>Carum carvi</i> L.....	27
Resim 2.6. <i>Anethum graveolens</i> L.	30
Resim 4.1. <i>M. recutita</i> kapitulum boyuna kesit.....	59
Resim 4.2. 6 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti	59
Resim 4.3. 7 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti	60
Resim 4.4. 8 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti	60
Resim 4.5. 9 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

°C	Santigrat derece
dk	Dakika
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
µg	Mikrogram
%	Yüzde

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit)
ACH	Acetylcholine (Asetilkolin)
APP	Amiloid prekürsör protein
BfR	The German Federal Institute for Risk Assessment (Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü)
BHT	Bütil hidroksitoluen
BMDL	Benchmark dose level (Benchmark doz alt sınırı)
CYP	Cytochrome P450 (Sitokrom P450)
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

Kısaltmalar**Açıklamalar**

EFSA	European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
FDA	Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
HPMC	Committee on Herbal Medicinal Products (Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi)
IC	Inhibitory concentration (İnhibitör konsantrasyon)
LOQ	Limit of Quantitation (Tayin limiti)
MOE	Margin of exposure (Maruz kalma sınırı)
NO	Nitrik oksit
PA	Pirolizidin alkaloidleri
PANO	Pirolizidin alkaloidleri N-oksit türevleri
PDE	Fosfodiesteraz
Prdx	Peroksiredoksin
Rt	Retention time (Alıkonma süresi)
SOD	Süperoksit dismutaz
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk ve bebeklerde görülen gastrointestinal gaz ve abdominal şişkinlik bir rahatsızlık kaynağı olarak infantil koliğe neden olmaktadır (Gupta, 2006: 169-176). Kolik, bütün bebek ve çocukları benzer şekilde etkilemektedir (Savino, 2007). Bebeklerin %5-25'inde, özellikle yaşamın ilk 90 gününde çok sık görülen infantil kolik, genellikle 2. haftada ortaya çıkmakta ve 4-6 aya kadar devam etmektedir (Uysal, Düzkaya ve Bozkurt, 2017). Ülkemizde infantil kolik üzerinde yapılan araştırmalarda çocukların %67,2'sine kolik teşhisi konulmuştur (Didişen ve diğerleri, 2020). Kolikte tedavi yöntemi hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Bu kapsamda kolik tedavisi, bebekte ve annede beslenme değişikliği/diyet, farmakolojik tedavi ve davranışsal tedaviler olarak karşımıza çıkmaktadır. Aileler, çocuklarda görülen kolik ve gaz problemlerinde bitkileri uzun yıllardır kullanmaktadır (Orhon, 2016). Ülkemizde çocuklarda kullanılan bitkisel ürünlerin sağlık profesyonellerine (doktor, eczacı vb.) danışılmadan kullanıldığı ve bu ürünlerin eczane dışındaki yerlerden temin edildiği bilinmektedir (Bulut, Karakaş ve Deliorman Orhan, 2021). Fitoterapide kullanılan bitkisel ürünlerin belirli bir kalitede olması gerekmektedir. Bitkisel ürünlerde toksik maddelerin kontaminasyonuna bağlı olarak bitkisel ürünlerin kalitesinde sorunlar oluşmaktadır (Başaran, 2020:18-23). Bu kalite sorunlarına neden olan kontaminasyonlardan birisi de pirolizidin alkaloidlerini (PA) sentezleyen bitkilerdir. PA'ı üreten bitkilerin çok sayıda olması ve bu türlerin önemli bir kısmının tarım alanlarında bulunması PA içeren bitkilerle kontaminasyona neden olmaktadır (Schrenk ve diğerleri, 2020). Bitki çayları ve bitkisel ürünlerde, PA içeren bitkilerle veya PA içeren bitki parçaları ile birlikte hasat edilmesi yoluyla kontaminasyon gerçekleşir. Hasat sırasında kontamine etmenin diğer bir yolu ise bitkiyi benzer görünümlü yabancı bitkilerle karıştırmaktır (Kaltner, Rychlik, Gareis ve Gottschalk, 2018).

Bu tez kapsamında, ebeveynlerin çocuklarına gaz sancısında bitkisel ürünleri kullanarak kullanmadığı, kullanıyor ise hangi bitkisel ürünü kullandığı, bitkisel ürünleri nereden aldığını öğrenmek ve piyasada çocuklara gaz sancısında kullanılmak üzere satılan bitkisel ürünlerin PA içeriklerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 15.06.2020-15.09.2020 tarihlerinde Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri Polikliniği, Sosyal Pediatri Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvurmuş olan ebeveynlerden araştırmaya katılmayı kabul eden 124 kişi üzerinde anket çalışması gerçekleştirilmiştir. Gaz sancısında sık tercih edilen bitkileri içeren ürünler aktar ve internet aracılığıyla temin

edilerek PA kontaminasyonu içeriği yönünden sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (LC- QTOF-MS) ile analiz edilmiş, PA içeriği tespit edilen numunelerin PA miktarları tayin edilmiştir. Bu nedenle bu araştırma ile çocukların gaz sancısında kullanılan bitkisel içerikli ürünlerin incelenmesi ve piyasada gaz sancısında kullanılmak üzere satılan ürünlerde PA kontaminasyonlarının değeriendirilerek bilimsel literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Gaz

Gastrointestinal hava yükünün artması veya "gazlılık" ile ilgili şikayetlere hem pediatrik hasta gruplarında hem de erişkin hastalarda sıklıkla farklı nedenlerle karşılaşılmaktadır. Örneğin; bir anne artan mide-bağırsak gazının bebeğini kolik haline getirdiğinden endişe duyabilirken; bir yetişkin, özellikle aşırı geçirme ve rahatsız edici koku varsa gaz geçişi konusunda daha fazla endişe duyabilir. Abdominal şişkinlik hem çocuklarda hem de yetişkinlerde bir rahatsızlık kaynağı olabilir. Aşırı gaz üretimi, hatalı teşhis olarak irritabl bağırsak sendromu semptomları olarak düşünülebilir. Çocuk ve bebeklerde gastrointestinal gaz sıklıkla infantil koliğe neden olmaktadır. Gaz hali için çok sayıda bilimsel olmayan kavram ve evde hazırlanan ürünler, bu tür hastaların etkin ve verimli olarak rahatlatılmasını daha da zorlaştırmaktadır (Gupta, 2006: 169-176; Ammoury ve Gupta, 2011: 119-126).

2.2. Kolik

“Kolik” kelimesi akut ve beklenmedik karın ağrısı anlamına gelir. Bebeklerde kolik, genellikle bakıcının ve sağlık hizmeti sunucusunun hayal kırıklığı ve çaresizlik tepkisi ile ilişkilendirilen farklı bir çağrışım halini ifade eder. İnfantil kolik, rutin konfor önlemleriyle rahatlamayan sağlıklı bebeklerde aşırı ağlama patlamaları anlamına gelir. İnfantil koliğin klasik ve en sık tanımı, üçler kuralına dayanmaktadır. Bu kural en az üç hafta boyunca, haftada üç veya daha fazla gün, günde üç saat veya daha fazla süren ağlama dönemleri olarak bilinmektedir (Wessel, Cobb, Jackson, Harris ve Detwiler, 1954). Ağlama genellikle aniden başlamakta, yüksek sesli, delici ve tiz olarak görülürken bu süreçte bebekler teselli edilememektedir. Bu süre zarfında bebeğin karnı gergin görünür, bebek başını kaldırabilir, yumruklarını sıkabilir, bacaklarını karnına doğru çekebilir ve yüz kızarıkları ile karşılaşılabilir. Karşılaşılan bu durumlar en çok öğleden sonra ve akşam saatlerinde görülür ve bebek 6 haftalıkken zirve yapma eğilimindedir (Brazelton, 1962). Bilinen bu özellikler, Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 700 000 civarında bebekte görülen koliği daha ciddi tıbbi durumlardan ayırmayı sağlar (Hill ve Hosking, 2000).

İnfantil kolik hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilebilir. Ayrıca infantil kolik, tüm çocukları eşit olarak etkiler ve çocukların cinsiyeti, emzirilme veya mama ile beslenme

durumları arasında da prevalans açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır (Paradise, 1966). İnfantil kolik prevalansı, bebeklerin %9-26'sını etkilemesine rağmen, sağlık hizmeti sunucusunu hayal kırıklığına uğratar ve ebeveyn kaygısı üreterek ebeveynlerin bebek bakım yeteneklerine olan güvenini azaltır.

2.2.1. Gastrointestinal rahatsızlık olarak kolik

Çocuk doktorları/birincil bakım sağlayıcıları kolikli bebekler için pediatrik gastroenteroloğa sıklıkla danışmaktadırlar. Bebeğin davranışları özellikle bacaklarını çekme ve aşırı gaz halinin olması koliğin gastrointestinal sistem rahatsızlığı olduğu fikrini desteklemektedir. Bu durum bebeklerde görülen teselli edilemeyen ağlama, aerofaji ve artan gaz oluşumundan kaynaklanabilir (Gupta, 2006: 169-176).

2.2.2. Kolik epidemiyolojisi

İnfantil kolik insidansı %10-40 arasında değişmektedir (Talachian, Bidari ve Rezaie, 2008). Kolik, aile geçmişine dair herhangi bir kanıt olmaksızın bütün bebekleri benzer şekilde etkilemektedir. Aynı zamanda erkek ve kız çocukları arasında veya emzirilen ve mama ile beslenen çocuklar arasında anlamlı prevalans farklılıkları yoktur (Savino, 2007).

İnfantil kolik oluşumunu ve bunun mevsimsel değişimini belirlemek amacıyla yapılan bir klinik çalışmada, kolik insidansı mevsimsel değişiklik olmaksızın %13 olarak görülmüştür. Dolayısıyla mevsimsel bir farklılık bulunamamıştır (Lehtonen ve Korvenranta, 1995).

Yapılan başka bir klinik çalışmada 483 bebek, 2 haftadan 2., 4., 8., 12., 18. ve 24. aylara kadar ağlama ve uyku sorunlarının yaygınlığı açısından ileriye dönük olarak izlenmiştir. Ağlama sorunlarının yaygınlığı 2 ayda %19,1 olarak görülürken, 4 ayda bu oran %12,8'e düşmüştür. Annelerin %5,6'sı her iki yaşta da ağlama sorunu bildirmiştir. Uyku sorunlarının yaygınlık oranları 8, 12, 18 ve 24 ayda sırasıyla %21,2, %16,2, %10,0 ve %12,1, %6,4 olarak görülmüştür. Ağlama ve uyku sorunları stresi önemli ölçüde artırmıştır (Wake ve diğerleri, 2006).

İnfantil kolik prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, 843 bebeğin 135'i (%16) kolikten etkilenmiştir. Kolik, bebeklerin çoğunda (120) bebek 6 haftalıkken görülmüştür. Kolikten

etkilenen bebekler incelendiğinde bebeklerin sadece 11'inde 6 hafta ile 3 ay arasında ilk kez kolik görülürken, geri kalan 4'ünde bu yaştan sonra ilk kolik belirtileri gözlenmiştir. 6 haftadan önce ilk defa kolik olan bebeklerin yaklaşık olarak yarısında (%47) kolik semptomları 3 aylık olduklarında görülmemiş; %41'i ise 6 aydan önce iyileşmiştir. Bebeklerin sadece %12'sinde kolik semptomları 6 aydan sonra da devam etmiştir. Bebeklerin %20'sinde koliğin akşam veya gece saatlerinde daha yaygın olduğu görülmüştür. Tam anne sütü ile beslenen ve tam mama ile beslenen bebekler arasında kolik prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamış, fakat 3 aydan önce karma beslenmeye başlayan bebeklerde kolik daha sık görülmüştür (Hide ve Guyer, 1982).

İnfanıl koliğin görülme sıklığı ile ilgili yapılan diğer bir araştırmada, 1019 bebekten 268'nin infanıl kolik hastası olduğu saptanmıştır. Sosyal sınıf ve anne eğitiminin kolik insidansı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Kolikli bebeklerin %72'sinin akşam koliklerinden muzdarip olduğu, kolik semptomlarının 3 aya kadar tüm bebeklerde devam ettiği görülmüştür. Ayrıca bebeklerin %38'inden daha fazlasında bebek 45 günlük olduktan sonra semptomlar devam etmiştir (Rubin ve Prendergast 1984).

İnfanıl kolik ile gaz sancısının görünümünü incelemek, bu durumun çocuğun sosyal çevresi, alerjik semptomlar veya beslenmesindeki faktörlerle ilişkili olup olmadığını öğrenmek amacıyla çocuklarda bir araştırma yapılmıştır. Çocukların %40'ında erken bebeklik döneminde kolik ya da gaz sorunu olduğu görülürken, bu sorunun %20'sinde ilaç tedavisine başvuracak kadar şiddetli olduğu saptanmıştır. Ailede ilk doğan çocuğun sonraki çocuklara göre daha sık kolik ve gaz problemleri yaşadığı, ayrıca kolikli çocukların kardeşlerinin kolik ve gaz problemi olmayan çocukların kardeşlerine göre daha sık kolik ve gaz problemi yaşadığı belirlenmiştir. Aile öyküsü veya alerji semptomları, emzirme süresi, annenin emzirme döneminde sadece inek sütü tüketmesi veya çocuğa inek sütü verme yaşının kolik oluşumu ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Ståhlberg, 1984).

Wolke ve ark. yaptıkları meta analiz çalışmasında, bebeklerin 10-12 haftalıkken ortalama kolik prevalansının (%0,6), 1-2 haftalığa göre (%17,4, $p<0,01$), 3-4 haftalığa göre (%18, $p<0,001$), 5-6 haftalığa göre (%25,1, $p<0,001$) ve 8-9 haftalığa göre (%10,8, $p<0,01$) anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (Wolke, Bilgin ve Samara, 2017).

Ülkemizde infantil kolik üzerine yapılan bir araştırmaya 232 bebek dahil edilmiş ve bebeklerin %67,2'sinde kolik varlığı saptanmıştır. Bebeklerin %41,3'ünün günde 3 saatten fazla ağladığı, %70,5'inin haftada 3 gün ağlama nöbeti geçirdiği, %50,6'sının ise en az 3 hafta ağladığı saptanmıştır (Didişen ve diğerleri, 2020).

2.2.3. Kolik etiolojisi

İnfanıl koliğin klinik olarak tanınmasının üzerinden uzun yıllar geçmesine rağmen etiolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır (Savino, 2007; Ammourey ve Gupta, 2011). Laktoz intoleransı, hareketsizlik, gastro özofajial reflü, bağırsak hormonları (motilin, gherelin), bağırsak mikroflorası, beslenme bozuklukları, gıda alerjisi (inek sütü alerjisi), psikolojik faktörler (çocuk-ebeveyn ilişkisi) kolik nedenleri olarak öne sürülmüştür (Savino, 2007).

2.2.4. Kolik tedavisi

İnfanıl koliğin tedavisinde birçok yöntem bulunmakla birlikte günümüze kadar yapılan araştırmalarda kolik tedavisinde kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bebeklerde görülen kolikle ilgili birçok neden öne sürüldüğü için tedavinin çok yönlü yapılması önerilmektedir. Kolikte tedavi yöntemi bebekten bebeğe farklılık gösterebilir. Bu kapsamda kolik tedavisi, bebekte ve annede beslenme değişikliği/diyet, farmakolojik tedavi ve davranışsal tedaviler olarak bilinmektedir (Orhon, 2016).

Beslenme ve diyet: Uygun vitamin ve mineral alımı gereklidir. İnek sütü ve sütlü gıdalardan kaçınılmalı ve düşük alerjenli anne diyeti kullanılmalıdır. Diyetin etkinliğini kontrol etmek için en az 14 günlük bir süre gereklidir. Kanıtlar, anne sütünün melatonin içerdiğini ve anne sütünün bebeğin uykusunu iyileştirmede ve koliği azaltmada yararlı olabileceğini göstermektedir. Sadece anne sütü ile beslenen kolikli bebeklerde anne sütünün temel koruyucu faktör olması nedeniyle diyetle değişiklik yapmaya ihtiyaç bulunmamaktadır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde; inek sütü alerjisinin hariç tutulmadığı ve diğer semptomların görüldüğü koliklerde, annede 14 gün hipoalerjenik (annenin diyetinden süt ve süt ürünleri, yumurta vb. alerjiye neden olabilecek besinleri çıkarma) diyet uygulamasının kolik semptomlarını iyileştirdiği ve olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür. Anne sütü ile beslenmeyen ve mama kullanan kolikli çocuklarda hipoalerjen mamalar kullanılabilir.

Özellikle ciddi koliği olan çocuklarda inek sütü proteini alerjisi varsa iki haftalık hipoalerjenik diyet önerilir (Orhon, 2016). Şiddetli infantil koliğin görüldüğü veya ek atopik semptomları bulunan çocuk ve bebeklerde kazein veya peynir altı suyu bazlı hidrolize formüller etkili olabilir. Özellikle süt proteini alerjisinden şüpheleniliyorsa, bebekler için zaman sınırlı bir diyet müdahalesi denemesi uygun olabilir. Herhangi bir diyet değişikliği yapılacağı durumlarda bu değişikliğin çocuk hekimlerinin kontrolünde olması gerekir (https://www.uptodate.com/contents/infantile-colic-management-and-outcome?search=infantile-colic-management-and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1).

Soya proteinleri: Kolikli bebeklerde inek sütü proteini kullanımı yerine soya bazlı formül kullanımı gündeme gelmektedir. Soya bazlı formüllerin hipoallerjenik olmadığı bilinmektedir. Kimyasal molekül yapısı büyük olmakla birlikte fazla sayıda antijenik fraksiyonu bulunmaktadır. Bu kapsamda soya ürünleri antijenik özellik gösterebilmektedir (Çiftçi, 2005). Kolik semptomlarının azaltılmasında soya ve hipoalerjenik formüllerin etkilerini karşılaştıran çalışmaların fazla sayıda olmadığı bilinmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi, infantil kolik tedavisi için soya proteini formülünü önermemektedir (https://www.uptodate.com/contents/infantile-colic-management-and-outcome?search=infantile-colic-management-and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1).

Yapılan bir klinik çalışmada, 21 gün boyunca standart modifiye inek sütü formülü ile soya sütü formülünün bebek kolik etiyolojisindeki olası rolleri karşılaştırılmış ve kolik semptomlarının süresinin soya sütü ile önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir ($p<0,01$) (Campbell, 1989).

Probiyotikler: Son dönemlerde bebeklerin kolik problemlerinin tedavisinde kullanılan probiyotikler ile alakalı araştırmaların sayısı artmaktadır. Bu çalışmalar incelendiğinde sonuçlar arasında farklılıklar bulunmaktadır, dolayısıyla probiyotiklerin infantil kolik tedavisinde etkinliği tartışma konusudur (Orhon, 2016). Çelişkili çalışma sonuçları, probiyotiklerin kolikte gerçekten etkili olup olmadığı konusunda bir fikir birliği

sunmamaktadır. *Lactobacillus reuteri* bakterisinin infantil kolik tedavisinde etkinliği bir meta analiz çalışmasında değerlendirilmiştir. Analiz, kolikli 345 bebekten (174 probiyotik ve 171 plasebo) oluşmuştur. Probiyotik grubunda, tüm zaman noktalarında plasebo grubuna göre ortalama olarak daha az ağlama ve/veya telaşlanma süresi görülmüştür. *L. reuteri* 'nin, anne sütüyle beslenen kolikli bebekler için önerilebileceği sonucuna varılmıştır (Sung ve diğerleri, 2018). Mamayla beslenen veya anne sütüyle beslenen bebeklerde rutin kolik tedavisi için *L. reuteri* dışında diğer probiyotikler önerilmemektedir (https://www.uptodate.com/contents/infantile-colic-management-and-outcome?search=infantil%20kolik&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1#H9930342).

Hidrolize formüller: İnfantil koliği iyileştirmek için hidrolize formüllerin kullanımı üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Daha kolay sindirilmeleri için hidrolize formüller, tam yağlı süt proteinleri ile değerştirilir. Kısmi hidrolize formüller genellikle süt intoleransları için kullanılırken, daha kapsamlı ve tamamen hidrolize formüller süt alerjileri için reetelendirilir. Hem hidrolize formül hem de soya bazlı formülün, 14 gün boyunca kullanımdan sonra kolik semptomlarını azalttığı gösterilmiştir ($p<0,05$) (Berseth, Johnston, Stolz, Harris ve Mitmesser 2009; Lacovou, Ralston, Muir, Walker ve Truby, 2012). İki formül arasında önemli bir fark gözlenmezken, bozulmamış proteinleri içeren normal inek sütü formülü ile doğrudan karşılaştırılmamıştır. Kısmi hidrolize süt proteinleri ve prebiyotik içeren bir bebek formülünün denendiği ikinci bir çalışma bu bulguları desteklemiştir (Savino ve diğerleri, 2006; Lacovou ve diğerleri, 2012). Arıkan ve ark. hidrolize edilmiş bir formülü bir hafta boyunca standart bir inek sütü formülüyle karşılaştırmıştır. Hidrolize formül grubunda günlük ağlama süresinde daha fazla azalma olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Arıkan, Alp, Gözüm, Orbak ve ifti, 2008).

Peynir altı suyu hidrolizatı: İnfantil kolik tedavisinde peynir altı suyu hidrolizat formülünün etkinliğinin belirlenmesi amaçlanarak, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde ağlama süresinin günde 63 dakika azalmasında peynir altı suyu hidrolizatı formülü lehine bir fark görülmüştür. Hidrolize edilmiş peynir altı suyu formülünün, ağlama süresini azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Lucassen, Assendelft, Gubbels, van Eijk ve Douwes, 2000).

Farmakolojik tedavi: Antikolinerjik bir ilaç olarak düz kaslar üzerinde rahatlatıcı etkisi olan disiklomin hidroklorür, gastrointestinal sistemdeki spazmları tedavi etmek ve önlemek için kullanılmaktadır. Disiklomin hidroklorür 1950'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Daha sonra bebeklerde kolik tedavisinde kullanılmak üzere sunulmuştur. Yapılan klinik çalışmalarda, disiklomin'in plasebodan daha etkili olduğu, ancak bazı çocuklar üzerinde ciddi yan etkilere neden olduğu görülmüştür (Garrison ve Christakis, 2000; Rogovik ve Goldman, 2005). Yapılan araştırmada disiklomin kullanımı ile 24 bebeğin 15'inde (%63) kolik ortadan kalkarken, plasebo kullanımında 24 bebeğin 6'sında (%25) etki görülmüştür ($p=0,02$) (Weissbluth, Christoffel ve Davis, 1984). Hwang ve Danielsson yaptıkları araştırmada disiklomin hidroklorür verilen bebeklerde ağlama süresinin günde $4,9\pm3,7$ saatten $3,3\pm3$ saate düştüğünü, plaseboda ise ağlama süresinin $4,3\pm3,9$ saat olduğunu tespit etmişlerdir (Hwang ve Danielsson, 1985). Bu çalışmaların her ikisinde de yan etki olarak uyuşukluk bildirilmiştir (Hall, Chesters ve Robinson, 2012).

Gastrointestinal sistemde gaz kabarcıklarının oluşmasını önleyen ve gaz kabarcıklarını dağıtan bir ilaç olan simetikon kolik semptomlarını tedavi etmek için kullanılır. Simetikon, gaz kabarcıklarının birleşmesine yol açarak, gazın dışarı atılmasını kolaylaştırır. Danielsson ve Hwang tarafından simetikonun kolikli bebekler üzerindeki etkisi, çift kör çapraz geçişli bir çalışmada araştırılmıştır. Simetikonun, infantil kolik semptomları üzerinde etkisi gösterilememiştir. Araştırma sonucuna göre bebeklerin %67'si tedavi sırasında iyileşmiştir, bunun plasebo etkisine atfedilebileceği düşünülmüştür (Danielsson ve Hwang, 1985). Metcalf ve ark., kolik tedavisinde simetikonun etkinliğini belirlemek için randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma gerçekleştirmiştir. 83 bebekte 3 ila 10 gün arasında değişen toplam 166 tedavi periyodu değerlendirilmiştir. Başlangıça kıyasla, tedavi dönemlerinde bebeklerin %54'ünün semptomlarında iyileşme, %22'sinin semptomlarında kötüleşme, %24'ünde ise değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Tedavi periyodunun iyileşme, kötüleşme veya değişiklik göstermeme durumu, bebek hem plasebo hem simetikon alıyor olsa da benzer görülmüştür. Bebeklerin %28'i sadece simetikona, %37'si sadece plaseboya ve %20'si her ikisine de yanıt vermiştir. Bu üç yanıt veren grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir (Metcalf, Irons, Sher ve Young, 1994).

Doğrudan spazmolitik aktiviteye sahip bir muskarinik antagonist olan simetropium bromür, skopolaminin kuaterner amonyum tuzunun yarı sentetik bir türevidir (Rogovik ve Goldman,

2005). Savino ve ark. kolik krizli bebeklerin tedavisinde simetropium bromürün etkinliğini ve yan etkilerini araştırmak üzere randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma tasarlamıştır. Kolikli 97 bebek, simetropium bromür (1,2 mg/kg) ile tedavi edilen, diğeri ise 3 gün boyunca her krizin başlangıcında plasebo ile tedavi edilen iki gruba bölünmüştür. Sonuçlar incelendiğinde her kriz için ortalama ağlama süresi, simetropium bromür grubunda $17,3 \pm 12,6$ dakika ve plasebo grubunda $47,5 \pm 28,5$ dakika olarak bulunmuştur ($p < 0,005$). Simetropium bromüre yanıt %74 olarak gözlenirken plaseboya yanıt %33 olarak gözlenmiştir ($p < 0,05$). Simetropium bromür ile tedavi edilen bebeklerde artan uyku hali dışında, yan etkiler iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Simetropium bromürün infantil kolikli çocuklarda ağlama süresini azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (Savino, Brondello, Cresi, Oggero ve Silvestro, 2002).

Davranışsal tedavi: Davranışsal tedavi bebeklerin kolik problemlerinde on yıldır kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavinin infantil kolik üzerinde etkinliğini araştırmalarla göstermek kolay değildir. Ancak maddi açıdan uygun, güvenli bir tedavi şekli olduğundan ailelere önerilmesinde bir sorun olmadığı araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (Orhon, 2016).

- Bebek için daha sessiz bir ortam oluşturmak
- Bebegin başını ve boynunu destekleyerek karnından tutmak ve sallamak
- Bebegin karnına ılık havlu koymak, karnına masaj yapmak
- Bebegi yüz üstü yatırmak
- Bebeye ılık duş aldirmek
- Bebegi kucağa almak ve sırtını sıvazlamak, masaj yapmak

Yukarıda verilen davranışsal tedavi yöntemleri bebeğin kolik semptomlarını azaltmaktadır (Zengin, Çınar ve Altınkaynak, 2016).

2.3. Kolikte ve Gaz Sancısında Kullanılan Bazı Bitkiler

Çocuklarda görülen kolik problemlerinde bitkiler uzun senelerdir kullanılmakta ve bu bitkilerin kolikte iyileştirici etkileri araştırılmaktadır. Çocuklarda kolik problemlerinde önerilen bitkiler arasında özellikle *Foeniculum vulgare* Miller (rezene), *Matricaria recutita* L. (alman papatyası), *Anethum graveolens* L. (dereotu), *Zingiber officinale* L. (zencefil),

Carum carvi L. (kimyon), *Pimpinella anisum* L. (anason) bulunmaktadır (Orhon, 2016; Said, Derfoufi, Sbai ve Benmoussa, 2015; https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-comments/overview-comments-received-european-union-herbal-monograph-carum-carvi-l-aetheroleum_en.pdf).

2.3.1. *Foeniculum vulgare* Miller



Resim 2.1. *Foeniculum vulgare* Miller

Kaynak: <https://kocaelibitkileri.com/foeniculum-vulgare/#jp-carousel-25237>

Familiya: Apiaceae

Latince adı: *Foeniculum vulgare* Miller

Türkçe adı: Rezene

İngilizce adı: Fennel, Sweet fennel, Bitter fennel

Kullanılan kısımları: Bitkinin meyveleri ve uçucu yağı

Yayılış

Güney Avrupa ve Akdeniz bölgesine özgüdür. Günümüzde ılıman ve tropikal bölgelerde yaygın olarak yetişmektedir (He ve Huang, 2011). Dünyada rezene üreten ülkeler arasında Hindistan, Çin, Almanya, İspanya, Fransa, Yunanistan, Romanya ve Arjantin önde gelmektedir (Özkan ve Gürbüz, 2000). Rezene ülkemizin Kuzey, Güney ve Batı bölgelerinde doğal olarak bulunmaktadır (Özbek ve diğerleri, 2003). Bursa, Denizli, Gaziantep, Manisa ve Antalya'da tarımı yapılmaktadır (Özkan ve Gürbüz, 2000).

Botanik özellikleri

2 m'ye kadar uzayan boyda, yumuşak, tüylü, saç benzeri yaprakları olan, dik, dallanan çok yıllık bir bitki. Dik ve silindirik, parlak yeşil ve pürüzsüz, çok sayıda olan dallı yapraklar ince parçalara ayrılmış. Yapraklar 40 cm uzunluğa kadar filiform (iplik benzeri), yaklaşık 0,5 mm genişliğinde ince bir şekilde. Çiçekler küçük ve sarı (Badgujar, Patel ve Bandivdekar, 2014). Meyveler 6-10 mm uzunluğunda açık veya kirli sarı renginde, kostaları belirgin, sapı kısa tüysüz, silindir ve kıvrık şekilli şizokarp. Meyveler %3-6 uçucu yağ taşır (Tanker, Koyuncu ve Coşkun, 2007; 279-280).

Kimyasal bileşimi

Bitki %6,3 su, %9,5 protein, %10 yağ, %13,4 mineral, %18,5 lif ve %42,3 karbonhidrat ihtiva etmektedir. *F. vulgare* vitamin ve mineral olarak başlıca kalsiyum, potasyum, sodyum, demir, fosfor, tiamin, riboflavin, niasin ve C vitamini içermektedir (Rather, Dar, Sofi, Bhat ve Qurishi, 2016). Meyve uçucu yağı, ana bileşen olarak *trans*-anetol, estragol, fenkon, limonen ile monoterpen ve fenilpropanoit karışımından oluşmaktadır (Miguel ve diğerleri, 2010). Temel bileşen olan *trans*-anetol içeriğinin %81,63-87,85 oranında olduğu bilinmektedir (Telci, Demirtas ve Sahin, 2009). Diğer temel bileşen miktarları ise; *trans*-anetol %50-82, (+)-fenkon %6-27, östragol %3-20, limonen %2-13, *p*-anisaldehit %6-27, α -pinen %1-5 ve α -fellandren %0,1-19,8 şeklinde bildirilmektedir (<https://www.who.int/medicines/publications/traditional/MedPlantsMonograph3.pdf>).

Avrupa farmakopesinde belirtilen kriterlere göre *F. vulgare* ssp. *vulgare* var. *vulgare* meyvesinden elde edilen uçucu yağda en az %60 anetol ve en az %15 fenkon olmalıdır. Yine aynı farmakopede *F. vulgare* subsp. *vulgare* var. *dulce* meyvesinden elde edilen uçucu yağda ise en az %80 anetol olması gerektiği bildirilmiştir (European Pharmacopoeia, 2013). Türkiye'de *F. vulgare* var. *vulgare* bitkisinin çeşitli kısımlarından elde edilen uçucu yağların bileşimi gaz-sıvı kromatografisi ile incelenmiş ve tüm yağ numunelerinin ana bileşeni *trans*-anetol olarak görülmüştür. Yapraklar %29,7 gövde %37,07, çiçekler %61,08, meyveler %64,71 oranında *trans*-anetol ihtiva etmektedir. Diğer ana bileşenlerin yaprakta, gövdede, çiçekte α -pinen; yaprakta, gövdede α -phellandren; meyve yağında ise fenkon olduğu bildirilmiştir (Akgül ve Bayrak, 1988).

Etki ve kullanılışı

F. vulgare bitkisinin sap, meyve, yaprak ve tohumları ile bütün bitki çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Badgujar ve diğerleri, 2014). Anetol yönünden zengin olduğu için özellikle çocuklarda karminatif olarak kullanılmaktadır (Tanker ve diğerleri, 2007: 279-280). Meyvelerinin midevi problemlerde, gaz giderici ve süt artırıcı etkileri bilinmektedir. Bitki yaprakları yara iyi edici özellik göstermektedir. Kökü ise diüretik amaçla kullanılmaktadır (Baytop, 1999: 320). Bitki gaz giderici özellikleri nedeniyle pürgatiflerin yan etkilerini hafifletmek amacıyla tıbbi olarak kullanılmaktadır. Özellikle bebeklerin gazını gidermek için kullanılan formülasyonların içerisinde yer almaktadır (Rather ve diğerleri, 2016). Öksürük, bronşit ve dispeptik şikayetlerde kullanımı Komisyon E tarafından onaylanmıştır (PDR, 2000: 302-303).

Farmakolojik özellikler

Rezene saplarından hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin bağırsak kontraktilesi üzerindeki aktivitesi incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde 3 mg/mL'lik konsantrasyonda sulu ekstrenin izole edilmiş sıçan ileumunda spontan kasılmaları $35,05 \pm 3,57$ oranında inhibe ettiği, aynı konsantrasyonda metanollü ekstrenin, spontan kasılmaları $48,91 \pm 6,31$ oranında azalttığı belirlenmiştir. Ekstreler sıçan ileumunda asetilkolin ve KCl'nin neden olduğu kasılmaları önemli ölçüde inhibe etmiştir ($p < 0,01$). Çalışma sonuçları, rezene saplarından hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin bağırsak düz kasları üzerinde spazmolitik etkilere sahip olduğunu ve bağırsak hareketliliğinin kontrolü için kullanılabileceğini göstermiştir (Gočmanac-Ignjatović ve diğerleri, 2018).

F. vulgare'den elde edilen sulu, etanollü ekstrelerin ve bir uçucu yağın trakea üzerindeki gevşetici etkileri araştırılmıştır. Etanol ekstresi ve uçucu yağ, negatif kontrole kıyasla metakolin kaynaklı trakeal kasılma üzerinde önemli bir gevşetici etki göstermiştir (sırasıyla, $p < 0,05$, $p < 0,001$). Ek olarak, etanol ekstresinin etkisi pozitif kontrol olan diltiazem'den önemli ölçüde daha fazla görülmüştür ($p < 0,001$). Sulu ekstre herhangi bir gevşetici etki göstermemiştir. Bu sonuçlar, *F. vulgare*'den elde edilen etanol ekstresinin ve uçucu yağın düz kaslar üzerindeki gevşetici etkilerini doğrulamaktadır (Boskabady, Khatami ve Nazari 2004).

Farelerde, kurşun (Pb) nedenli beyin nörotoksitesi modelinde *F. vulgare* tohumlarının nöroprotektif etkilerini araştırıldığı bir çalışmada, farklı konsantrasyonlarda organik çözücüler (etanol, metanol, *n*-hekzan) kullanılarak ekstreler hazırlanmıştır. *F. vulgare* tohum ekstrelerinin *in vitro* antioksidan aktivitesi 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) testi ile değerlendirilmiştir. Maksimum antioksidan aktivite %75'lik etanol ekstresi ve ardından %100'lük etanol ekstresi için bulunmuştur. Oksidatif stres belirteçlerinden; süperoksit dismutaz-1 (SOD1), peroksiredoksin-6 (Prdx6) ve amiloid-beta öncü proteininin (APP) üç izoformunun gen ekspresyon seviyeleri de ölçülmüştür. Pb grubunda SOD1, Prdx6 ve APP 695 ekspresyonu için önemli bir düşüş, APP 770 ekspresyon seviyesinde ise önemli bir artış gözlenmiştir. Bu dengesiz ekspresyon seviyeleri, *F. vulgare* tohumlarının etanol ekstreleri (özellikle 200 mg/kg/gün dozunda) ile önemli ölçüde normal hale dönmüştür. Ayrıca, kortikal nöronların Pb kaynaklı morfolojik bozulması, *F. vulgare* tohumlarının etanol ekstreleri ile önemli ölçüde iyileştirilmiştir (Bhatti, Ali Shah, Ahmed ve Zahid, 2018).

F. vulgare meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin sıçanlarda etanol nedenli gastrik lezyonlar üzerindeki antiülserojenik ve antioksidan etkilerinin incelendiği bir çalışmada ekstre 75, 150 ve 300 mg/kg dozlarda, famotidin 20 mg/kg dozda sıçanlara gastrik gavaj yoluyla uygulanmıştır. Ekstreler ile ön tedavinin etanol nedenli gastrik hasarı önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ekstrenin etkisi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek etkinin 300mg/kg doz grubunda olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ekstre ile ön tedavinin, malondialdehit seviyelerini önemli ölçüde düşürürken, glutatyon, nitrit, nitrat, askorbik asit, retinol ve β -karoten seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (Birdane, Cemek, Birdane, Gülçin ve Büyükokuroğlu, 2007).

F. vulgare meyve uçucu yağının anti-enflamatuvar etkisi karragen nedenli sıçan pençe ödemi modelinde araştırılmıştır. Uçucu yağın 0,050 ve 0,200 mL/kg dozlarında etodolak ile eşleşen bir anti-enflamatuvar etkiye sahip olduğu görülmüştür (Ozbek, 2005).

F. vulgare meyvelerinin uçucu yağ ekstresinin analjezik etkisinin incelendiği *in vivo* bir çalışmada referans ilaç olarak aspirin (150mg/kg, per os) ve morfin hidroklorür (10mg/kg, subkutan) uygulanmıştır. Çalışmanın 150. dakikasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma gruplarının (morfin grubu hariç) anlamlı derecede analjezik etkiye sahip olduğu görülürken, aspirin ve uçucu yağ ekstresi grupları arasında fark olmadığı görülmüştür (Ozbek ve diğerleri, 2006).

Rezene meyvelerinden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada uçucu yağın minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin (*Escherichia coli* ATCC 25922) 62,5 ile 2000 µg/mL (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) arasında değiştiği görülmüştür (Mota ve diğerleri, 2015).

Rezenenin farmakolojik olarak antiviral, antifungal, antihelmentik, antioksidan, anti-enflamatuvar, antibakteriyel, antitrombotik, hepatoprotektif, antidiyabetik, östrojenik, gastroprotektif, antikanser ve hafıza koruyucu etkileri de bulunmaktadır (Singh, 2019).

Rezene üzerinde yapılan bazı klinik çalışmalar

Alekssandroviç ve ark., infantil kolikte %0,1 rezene tohum yağı emülsiyonunun etkinliğini belirlemek amacıyla randomize, plasebo kontrollü bir çalışma tasarlamıştır. Bu çalışmaya 2 ila 12 haftalık, kolik tanımını karşılayan 125 bebek dahil edilmiştir. Kümülatif ağlamanın haftada 9 saatin altına düşmesi olarak tanımlanan kolik semptomlarında rahatlatma, sonuç ölçütünü oluştururken tedavi grubunu rezene tohumu yağı emülsiyonu oluşturmuştur. Sonuçlar incelendiğinde tedavi grubundaki bebeklerde rezene yağı emülsiyonunu kullandıklarında %65'inde (40/62) Wessel kriterlerine göre kolikin ortadan kalktığı görülmüştür. Koligi ortadan kaldırma açısından rezene yağı emülsiyonunu kullanan bebekler ile kontrol grubundaki bebekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunda kolikte önemli bir iyileşme olduğu bildirilirken, çalışma sırasında her iki grupta da bebekler için yan etkiler bildirilmemiştir. Çalışma sonuçları dikkate alındığında rezene tohum yağı emülsiyonunun infantil kolik yoğunluğunu azaltmada plaseboya göre daha üstün olduğu görülmüştür (Alexandrovich, Rakovitskaya, Kolmo, Sidorova ve Shushunov 2003).

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, infantil kolik tedavisinde *F. vulgare*, *Matricaria recutita* ve *Melissa officinalis* içeren fitoterapötik bir ürünün etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Anne sütüyle beslenen 93 kolikli bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Fitoterapötik ürünün (*M. recutita* 71,10 mg/kg/gün, *F. vulgare* var. *dulce* 65,71 mg/kg/gün ve *M. officinalis* 38,75 mg/kg/gün) günlük ortalama ağlama süresini 201,2dakika/günden 76,9dakika/güne düşürdüğü, plasebo için ise bu oranın 198,7dakika/günden 169,9dakika/güne düştüğü rapor edilmiştir ($p<0,005$). Fitoterapötik ürün için deneklerin

%85,4'ünde ve plasebo için deneklerin %48,9'unda ağlama süresinde azalma gözlemlenmiştir ($p<0,005$). Bebeklerde hiçbir yan etki bildirilmemiştir. *F. vulgare*, *M. recutita* ve *M. officinalis* içeren bu ürünün anne sütü ile beslenen bebeklerde kolik 1 hafta içinde düzelttiği gösterilmiştir (Savino, Cresi, Castagno, Silvestro ve Oggero, 2005).

81 bebek üzerinde yapılan randomize klinik bir çalışmada, rezene tohum yağının infantil spazm üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Rezene tohum yağı %1 konsantrasyonda test edilmiş ve yeni doğanlar için bir tatlı kaşığı, 1-6 aylık bebekler için bir yemek kaşığı günde üç kez bir hafta boyunca verilmiştir. Müdahale öncesi ortalama ağlama süresi tedaviden sonraki 3. ve 7. günlerde öncekiyle karşılaştırılmış ve rezene grubunda farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p=0,004$; $0,05$). Rezene tohum yağının infantil kolik için güvenli, etkili ve ucuz bir bitkisel ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Attarha, Rosbahani ve Youssefi, 2008).

İlaç etkileşimleri, yan etki ve kontrendikasyonları

F. vulgare, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörüdür. Bitki bileşenleri arasında en güçlü inhibisyon 5-metoksipsoralen için bildirilmiştir. Siprofloksasin ile *F. vulgare* arasında önemli bir etkileşim gösterilmiştir. Siprofloksasin absorpsiyonu, dağılımı ve eliminasyonu bu bitkiden etkilenmiştir. Bu değişiklikler, nispeten büyük miktarlarda metal katyonlarının varlığında daha lipofilik bir siprofloksasin şelat oluşumu nedeniyle olabilmektedir. CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların farmakokinetik parametreleri *F. vulgare* bitkisinden etkilenebilir. *F. vulgare* östrojenik aktivitesi ile erkek genital organlarında protein konsantrasyonunda, asit ve alkalın fosfatazda azalma, kadınlarda meme bezlerinin ve üreme organlarının ağırlığında artış oluşturabilir (Rahimi ve Ardekani, 2013). Bitki, Apiaceae familyasına veya anetole karşı duyarlılığı olanlar için kontrendikedir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-vulgare-fructus_en.pdf).

2.3.2. *Matricaria recutita* L.



Resim 2.2. *Matricaria recutita* L.

Kaynak: <https://www.uludagherbal.com/papatyatibbi-papatya-300-lu-viyol>

Familiya: Asteraceae

Latince adı: *Matricaria recutita* L.

Sinonimleri: *Matricaria chamomilla* L., *M. recutita* L., *M. suaveolens* L.

Türkçe adı: Mayıs papatyası, tıbbi papatya

İngilizce adı: Chamomilla, chamomile, German chamomile, matricaria,

Kullanılan kısımları: Çiçek durumları

Yayılış

Avrupa ve Batı Asya'ya özgü otsu bir bitkidir. Amerika ve Okyanus kıtalarında da bulunmaktadır (Sánchez, González-Burgos ve Gómez-Serranillos, 2020). Ülkemizde ise yol kenarlarında ve boş arazilerde bol miktarda yetişmektedir (Baytop; 1999:311-312).

Botanik özellikleri

Mayıs ayında çiçek açan 20-30 cm boyunda tek yıllık bitki. Yapraklar pennatisekt, çiçekler kapitulum durumunda; dıştakiler dils, beyaz ve dişi, içtekiler ise tüpsü sarımsı ve hermafrodit. Kapitulum şekli koni, iç kısımları boş (Tanker ve diğerleri; 320). Çiçek durumu 5-10 mm çapındandır (Baytop 1999:311-312).

Kimyasal özellikleri

Çiçek başları, esas olarak (-)- α -bisabololden oluşan uçucu yağ içerir. Seskiterpenler (α -bisabolol, bisabolol oksit ve kamazulen) ve proazulenler (örneğin, matrikarin ve matrikin) mevcuttur. Papatyada bulunan bir diğer uçucu yağ olan kamazulen (%1 ila 15), yağın buhar distilasyonu ile elde edilmesi sırasında matrisin'den oluşur. Papatyada bulunan diğer bileşenler arasında flavonoidler (apigenin, luteolin, kersetin, rutin) ve kumarinler (umbelliferon) bulunur (Williamson, Driver ve Baxter, 2009: 125). Bitkide flavonoid içeriği olarak apigenin %16,8, kersetin %9,9, luteolin %1,9 oranında bulunmaktadır (Sánchez ve diğerleri, 2020).

Etki ve kullanılışı

Çiçekler spazm giderici, stomaşik ve stimulandır. Karın ağrılarında ve yara iyi edici olarak kullanılabilir (Tanker ve diğerleri; 320). Mayıs papatyası mide ağrısı, irritabl bağırsak sendromu ve uykusuzluk tedavisinde faydalıdır. Anti-enflamatuvar, akarid ve bakteriyel, anksiyolitik, antimutajenik, kolesterol düşürücü, yara iyileştirici ve antidiyabetik etkileri bulunur. Kolostomi hastalarında cilt lezyonlarını iyileştirebilir. Yaygın anksiyete bozukluklarında anksiyolitik etki için faydalıdır (Miraj ve Alesaeidi, 2016).

Farmakolojik özellikler

Papatyanın fosfodiesteraz (PDE) enzim inhibisyonu ve spazmolitik etkisi incelenmiştir. Çiçeklerden ve kapitulumdan hazırlanan ekstreler (2 g/120 mL) kullanılmıştır. Ekstrelerin cAMP-PDE aktivitesini ($IC_{50}=17,9-40,5 \mu\text{g/mL}$) inhibe ederken, cGMP-PDE5 aktivitesini daha az oranda ($50 \mu\text{g/mL}$ 'de %15) inhibe ettiği görülmüştür. Flavonoidler, ekstre inhibisyonunun yaklaşık %39'una katkıda bulunan bir inhibitör etki göstermiştir ($IC_{50} = 1,3-14,9 \mu\text{M}$). Gastrointestinal minör spazmlar için papatyanın spazmolitik aktivitesinin altında yatan olası bir mekanizma olarak cAMP-PDE inhibisyonu gösterilmiştir (Maschi ve diğerleri, 2008).

M. recutita çiçeklerinin %70'lik etanol ekstresinin konsantrasyona bağlı (3×10^{-3} - $1,3 \times 10^2 \text{ mg/mL}$) antispazmodik etkisi, izole edilmiş tavşan jejunumunda incelenmiştir. *M. recutita*, jejunumun spontan düz kas kontraktilesini konsantrasyona bağlı bir şekilde (3×10^{-3} - $1,3 \times 10^{-2} \text{ mg/mL}$) inhibe etmiştir. Ekstrenin hem K^+ hem de Ca^{+2} nedenli kasılmaları azalttığı görülmüştür. *M. recutita* çiçek ekstrelerinin düz kas gevşetici

etkisi asetilkolin/histamin varlığında artmıştır. *M. recutita* spazmolitik etki göstermiştir (Yazdi ve diğerleri, 2017).

M. chamomilla toprak üstü kısımlarının %70'lik metanol ekstresinin K^+ nedenli kasılmalar üzerindeki antispazmodik aktivitesi izole tavşan jejunumunda incelenmiştir. Sonuçlara göre düşük konsantrasyonlu K^+ (25 mM) nedenli kasılmalarda doz bağımlı (0,3-3 mg/mL) gevşemeye neden olurken, yüksek konsantrasyonlu K^+ (80 mM) nedenli kasılmalar üzerinde zayıf bir inhibitör etki sergilemiştir. Ayrıca *M. chamomilla* yüksek konsantrasyonlarda maksimum yanıt baskılayarak Ca^{++} konsantrasyon yanıt eğrisinde sağa kaymaya neden olmuştur. *M. chamomilla*, zayıf Ca^{++} antagonist etkisi ile birlikte ağırlıklı olarak K^+ kanal aktivasyonunun aracılık ettiği antispazmodik etkilere sahiptir (Mehmood, Munir, Khalid, Asrar ve Gilani, 2015).

M. recutita kurutulmuş çiçeklerinin etil asetat ekstresini (%1,2 ağırlık/ağırlık) içeren bir diyetle 11 gün boyunca beslenen farelerde kaşınma davranışlarının doz bağımlı olarak önemli ölçüde bastırıldığı görülmüştür. (Kobayashi, Nakano, Inayama, Sakai ve Kamiya, 2003).

İçeriğinde %1,2 apigenin olan papatya ekstreleri tedavisi sırasında ortalama toplam Hamilton anksiyete derecelendirmesi-A skorunda plasebo tedavisine kıyasla önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur ($p=0,047$). Papatyanın hafif ila orta derecede anksiyetesi olan hastalarda orta düzeyde anksiyolitik aktiviteye sahip olabileceği belirtilmiştir (Amsterdam ve diğerleri, 2009).

Papatya uçucu yağının antibakteriyel aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, minimum inhibitör konsantrasyon ve minimum bakterisit konsantrasyon değerlerinin (0,022 ve 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) *Bacillus cereus*'a karşı aktif olduğu sonucu ortaya konulmuştur. Aynı zamanda ana bileşenlerinin de antimikrobiyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Kazemi, 2015).

M. chamomilla uçucu yağlarından izole edilen kamuzulen, 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) testinde bütil hidroksitoluen (BHT) ve α - tokoferol referans bileşiklerinden daha iyi antioksidan aktivite göstermiştir (kamazulen için $IC_{50} = 3,7 \mu\text{g}/\text{mL}$, BHT için $IC_{50} = 6,2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ve α - tokoferol için $IC_{50} = 11,5 \mu\text{g}/\text{mL}$) (Capuzzo, Occhipinti ve Maffei, 2014).

M. chamomilla toprak üstü kısımları ve köklerinden hazırlanan sulu alkollü ekstralarının, insan meme kanseri hücreleri üzerinde antikanser aktivitesinin olabileceği rapor edilmiştir (Sánchez ve diğerleri, 2020).

M. chamomilla ana bileşiği olan apigenin-7-glukozitin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) inhibisyonu yoluyla kemik iliği kaynaklı makrofajlarda anti-enflamatuvar aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Miguel ve diğerleri, 2015).

M. chamomilla çiçeklerinin anti-enflamatuvar, immunomodulator, antihiperglisemik, antikanser, antipüriritik, yara iyileştirici, antimikrobiyal, antiülser, uterotonik, antialerjik, anksiyolitik ve osteoporoza karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır (Gupta, Mittal, Bansal, Khokra ve Kaushik, 2010).

Papatya üzerinde yapılan bazı klinik çalışmalar

Anne sütüyle beslenen 102 kolikli bebek, 7 gün boyunca günde 6 kez topikal papatya veya plasebo yağı almak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda papatya grubunda ağlama ve telaşlanmanın plasebo grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Sonuçlar, anne sütüyle beslenen kolikli bebeklerde papatya yağının semptomları, plasebo grubundaki bebeklere göre daha fazla azalttığını ortaya koymuştur (Sorme ve diğerleri, 2019).

İnfanıl kolikte papatya yağının topikal kullanımının etkinliği başka bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma kolikli 74 bebek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmada 74 bebek rastgele iki gruba ayrılmıştır. Müdahale grubunda topikal olarak karın bölgesine 14 gün boyunca günde üç kez papatya yağı uygulanırken plasebo grubuna benzer şekilde parafin yağı uygulanmıştır. Sonuçlar başlangıç ile karşılaştırıldığında 7. ve 14. günlerde iki grubun ağlama süresinde papatya yağı lehine anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p = 0,03$; $p = 0,002$) (Salehipoor ve diğerleri, 2019).

İnfanıl kolikte *M. chamomilla* etkinliği randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Toplam 176 bebek 2ml'de 18 mg *M. chamomilla* içeren standardize ekstre (Colimil Plus®) grubu, *L. reuteri* suş grubu ve simetikon grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır 28. günde ortalama günlük ağlama süresi sonuçları, Colimil Plus® ve *L. reuteri* suşu kullanan grupta

simetikon alan gruba göre daha düşük olduğunu göstermiştir ($p<0,001$) (Martinelli ve diğerleri, 2017).

İlaç etkileşimleri, yan etki ve kontrendikasyonları

Papatya taşıdığı hidroksikumarin içeriği nedeniyle varfarin ile birlikte alındığında varfarinin etkinliğini arttırabilir. Benzodiazepin reseptör bölgelerinde anksiyolitik etki gösterebilir dolayısıyla papatyanın alkol ve benzodiazepin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Yan etkileri arasında anaflaktik reaksiyon, kontakt dermatit, alerjik konjunktivit rapor edilmiştir. Papatya bileşenlerine veya Asteraceae familyası bitkilerine alerjisi olduğu bilinen kişiler tarafından kullanılmamalıdır (PDR, 2000: 331-333).

2.3.3. *Pimpinella anisum* L.



Resim 2.3. *Pimpinella anisum* L.

Kaynak: <http://dogaltip.net/2017/07/17/anason-ve-faydalari-nelerdir/>

Familya: Apiaceae

Latince adı: *Pimpinella anisum* L.

Sinonimleri: *Anisum officinarum* Moench, *Apium anisum* Crantz

Türkçe adı: Anason

İngilizce adı: Anise

Kullanılan kısımları: Meyve ve uçucu yağı

Yayılış

Doğu Akdeniz Bölgesi, Batı Asya, Orta Doğu, Meksika, Mısır ve İspanya'da yetişmektedir (Shojaii ve Abdollahi Fard, 2012). Türkiye’de özellikle Antalya, Aydın, Balıkesir, Burdur, İzmir ve Muğla’da yetişmektedir (Baytop, 1999; 149).

Botanik özellikleri

Gövde üzerinde bulunan yapraklar pennat olup tabandaki yapraklar basit. Çiçekler bileşik umbella durumunda, involukrum yok. Meyve 3-5 mm boyunda tabana doğru şişkin, belirgin 5 kostalı koyu yeşil renkli ve tüy bulunmakta (Tanker ve diğerler, 279).

Kimyasal özellikleri

Meyvelerin %2-6 oranında ihtiva ettiği uçucu yağın *trans*-anetol, *cis*-anetol, estragol, anisik keton, β -karyofillen, *p*-anisaldehit, anisik asit, linanon, limonen, *cis*- ve *trans*-psödoizoöjenil-2-metilbütirat, asetaldehit, *p*-krezol, krezol, hidrokinon, β -farnasen, β -bisabolen, α - ve β -kurkumin, miristisin, kalakoren, *p*-simen, germakren-D içerdiği tespit edilmiştir (Demirezer, 2011: 493).

Etki ve kullanılış

Anason tohumları gaz giderici, aromatik, dezenfektan, idrar söktürücü ve migrende analjezik olarak kullanılmaktadır (Sun, Shahrajabian ve Cheng, 2019). Uygulamalarda bilhassa gaz giderici olarak kullanıldığı bilinmektedir (Baytop, 1999; 149).

Farmakolojik özellikler

Anason meyvelerinden hazırlanan 0,1M konsantrasyonda 0,02ml uçucu yağın, 0,6ml sulu ekstrenin ve 0,1ml etanol ekstresinin spazmolitik etkisi izole kobay trakeal düz kasları üzerinde araştırılmıştır. Sulu ekstre, etanol ekstresi, uçucu yağ ve teofilin (1 mM), kontrole kıyasla önemli spazm giderici etkiler göstermiştir. Uçucu yağın spazmolitik etkisi teofilinden daha düşük olmasına rağmen, su ve etanol ekstrelerinin spazmolitik etkisi ile teofilin arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuçlar, ayrıca bu bitkinin düz kas

gevşetici etkisinin histamin salınımını inhibe edici etkisinden veya beta-(2)-adrenerjik reseptörlerin uyarıcı etkisinden kaynaklanmadığını göstermiştir (Boskabady ve Ramazani-Assari, 2001).

Anason toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol:su (40:60, 60:40 ve 80:20) ekstrelerinin sıçan anokoksigeus düz kası üzerinde spazmolitik etkisi araştırılmıştır. Üç ekstrenin de (50 µg/ml), asetilkolin nedenli kasılmayı inhibe ettiği görülmüştür. Çalışmada %60 etanol içeren ekstre (5-50µg/ml) konsantrasyona bağlı olarak asetilkolin nedenli kasılmaları inhibe etmiştir. Sonuçlar, *P. anisum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu alkollü ekstrelerin ortaya çıkardığı spazmolitik etkilerin nitrik oksit (NO) salınımı ve ardından NO-cGMP yolunun aktivasyonu üzerinden olduğunu göstermiştir (Tirapelli ve diğerleri, 2007).

Spazmolitik etkilerinin yanı sıra anason uçucu yağının antibakteriyel, antifungal, insektisit, antiviral, antikonvülzan, analjezik ve antiemetik etkilerinin olduğu bilinmektedir (Shojaii ve Abdollahi Fard, 2012).

Anason üzerinde yapılan bazı klinik çalışmalar

Dispepsi tedavisinde *P. anisum*'un etkinliği çift kör, randomize bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Dispepsi tanısı konulmuş toplam 107 hasta 4 hafta boyunca anason veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Hastalar her yemekten sonra 3g (3 kez/gün) anason tozu veya plasebo almıştır. Anason ve kontrol gruplarında müdahale öncesi dispepsi şiddet ölçeğinin ortalama toplam puanları sırasıyla 10,6 ve 10,96 olarak ölçülmüştür ($p=0,6$). Ortalama toplam puanlar 2. haftada sırasıyla 7,04 ve 12,30 ($p=0,0001$), 4. haftada 2,44 ve 13,05 ($p=0,0001$) ve 12. haftada 1,08 ve 13,30 olarak ölçülmüştür ($p=0,0001$). Bu sonuçlar, anasonun dispepsi semptomlarını hafifletmedeki etkinliğini göstermiştir (Ghoshegir ve diğerleri, 2015).

Çift kör, randomize bir klinik çalışmada, anasonun fonksiyonel dispepsili hastalarda yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Hastalar anason ve plasebo alanlar olmak üzere iki gruba randomize edilmiş ve 4 hafta boyunca her öğünden sonra 3 g (günde 3 kez) anason ve plasebo tozu kullanmıştır. Başlangıçta yaşam kalitesinin iki grup arasında benzer olduğu görülmüş, fiziksel durum skorlaması ortalama puanı plasebo grubunda 159 ve anason grubunda 167 olarak ölçülmüştür ($p=0,1$). Çalışmanın 12. haftasında ortalama puan plasebo

grubunda 141 ve anason grubunda 251 olmuştur ($p= 0,0001$). Bu sonuçlar dispepsili hastalarda yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde anasonun etkinliğini ortaya koymuştur (Ghoshegi ve diğeri, 2014).

İlaç etkileşimleri, yan etki ve kontrendikasyonları

Diğer ilaçlarla etkileştiğine dair veriler çok sınırlıdır ve klinik önemi belirsizdir (Williamson ve diğeri, 2009: 33-34). Bazen ciltte kontakt dermatit reaksiyonları, solunum ve sindirim sistemlerinde alerjik reaksiyonlar gözlenebilir (Demirezer, 2011: 493). Anasona ve anetole alerjisi olanlarda kontrendikedir (PDR, 2000; 35-36).

2.3.4. *Zingiber officinale* Roscoe



Resim 2.4. *Zingiber officinale* Roscoe

Kaynak: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zingiber_officinale.JPG

Familiya: Zingiberaceae

Latince adı: *Zingiber officinale* Roscoe

Sinonimleri: -

Türkçe adı: Zencefil

İngilizce adı: Ginger

Kullanılan kısımları: Rizomları

Yayılış

Ana vatanı Güney Asya olup, Hindistan, Güney Asya adaları, Batı Afrika'da yaygın olarak yetişir (Baytop, 1999: 366-367).

Botanik özellikleri

Yüksekliği yaklaşık 100 cm olmakla birlikte kamış şekilli, çok yıllık otsu bir bitki. Yapraklar lanseolat ve uçları sivri. Çiçekler genellikle bir arada ve sarı renkli. Spikanın altında yeşilimsi sarı brakteler bulunur. Toprak altında dijitat olarak dallanan rizomlu (Demirezer, 2011: 743-748; Baytop, 1999: 366-367).

Kimyasal özellikleri

Zencefilde aktif bileşenler olarak fenolik ve terpen bileşikleri bulunmaktadır. Taze zencefilde, 6-gingerol, 8-gingerol ve 10-gingerol gibi polifenoller; uçucu yağında ise β -bisabolen, α -kurkumen, zingiberen, α -farnesen ve β -seskifellandren bulunur. Bunların yanı sıra polisakkaritler, lipidler, organik asitler ve lifler de zencefilde bulunmaktadır (Mao ve diğerleri, 2019).

Etki ve kullanılış

Özellikle çocuklarda gaz söktürücü, spazm giderici etkilerinden dolayı kolikte kullanılmaktadır (Demirezer, 2011: 743-748; Baytop, 1999: 366-367). Toz edilmiş zencefil kökleri araç tutmasında önerilir. Rizomlar; mide bulantısı, kusma, epilepsi, boğaz ağrısı, öksürük, soğuk algınlığı, çürükler, yaralar, karaciğer şikayetleri, ülser, mide rahatsızlıkları, romatizma, kas ağrıları, migren tipi baş ağrıları gibi çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılmaktadır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2017).

Farmakolojik özellikler

Yassin ve ark. tarafından zencefilin sıçan bağırsağında antispazmodik etkisi incelenmiştir. Çalışmada, düşük doz zencefilin eksojen asetil kolin nedenli kasılma üzerindeki etkisinin spazmojenik olduğu; 20 μ g zencefil/doku banyosu dozunun asetil kolin nedenli kasılmanın büyüklüğünde 0,91'den 1,17'ye bir artış oluşturduğu ortaya konulmuştur. Fakat 40 μ g zencefil/doku banyosu dozunun asetil kolin nedenli kasılmanın büyüklüğünde 0,61'den 0,45'e düşüş sağlarken 80 μ g zencefil/doku banyosu dozunun da asetil kolin nedenli kasılma büyüklüğünde 0,85'ten 0,11'e düşüş sağladığı görülmüştür. Bu çalışmada zencefilin asetil kolin nedenli kasılmanın büyüklüğünü azalttığı ve antispazmodik etkisinin olduğu, etkinin,

kalsiyum antagonisti tipinde spazmolitik bileşenlerin varlığı ile sağlandığı ve kolik durumlarında kullanılabileceği belirtilmiştir (Yassin, El-Rokh, El-Shenawy ve Ibrahim, 2012).

Ghayur ve Gilani, zencefil rizomlarından hazırlanan metanol ekstresinin spazmolitik aktivitesini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda zencefil rizom ekstrelerinin 0,1-3,0mg/mL konsantrasyonlarda tavşan jejunumunda, sıçan ve fare ince bağırsağında spazmolitik etkili olduğu görülmüştür (Ghayur ve Gilani, 2005).

Suva tarafından zencefil rizomlarından hazırlanan %70'lik metanol ekstresinin tavuk bağırsağı üzerindeki spazmolitik etkisi *in vitro* olarak araştırılmıştır. *Z. officinale* rizom ekstresi 50,100 ve 150µg/mL konsantrasyonlarda denenmiştir. *Z. officinale* rizom ekstresi, nifedipin, asetilkolin, BaCl₂ ve KCl'nin neden olduğu kasılmalarda etkili bulunmuştur. Ekstre, çeşitli spazmojenler olan asetilkolin, histamin ve serotonin üzerindeki inhibitör etkisini doz bağımlı olarak göstermiştir. Ekstrenin muskarinik, histaminik ve serotonin reseptörlerinin veya doğrudan Ca²⁺ kanallarının bloke olmasına neden olabilecek spazmolitik etkilerinden faydanılmak üzere kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Suva, 2013).

Zencefilin spazmolitik etkisinin yanı sıra antioksidan, anti-enflamatuvar, antimikrobiyal, sitotoksik, kardiyovasküler, antiobezite, antidiyabetik ve antiemetik aktiviteleri de bulunmaktadır (Mao ve diğerleri, 2019).

Zencefil üzerinde yapılan bazı klinik çalışmalar

Çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmayla zencefilin kas ağrıları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, 11 günlük ham zencefil ve zencefil takviyesinin kas ağrısı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Katılımcılar 11 gün boyunca günde 2g ham zencefil, zencefil takviyesi veya plasebo kullanmıştır. Sonuçlar plasebo ile kıyaslandığında ham zencefil (p=0,041) ile zencefil takviyesi (p=0,049) arasında benzerlik gösterdiği ve kas ağrılarında iyileşme sağladığı görülmüştür (Black, Herring, Hurley ve O'Connor, 2010).

İlaç etkileşimleri, yan etki ve kontrendikasyonları

Varfarin ve benzer antikoagülan ilaçlarla tedavide yanıtı arttırabilir. Zencefil ile nifedipin sinerjik olarak antiplatelet etkiler gösterebilir (Williamson ve diğerleri, 2009: 204-206). Yüksek dozlarda gastrointestinal problemlere neden olabileceği bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık sonucu dermatite neden olabilir. Safra taşı varlığı durumunda kullanılmamalıdır. Zencefil tromboksan sentezini inhibe etmektedir, bu nedenle kanama riski olan hastalarda kullanılmamalıdır (PDR, 2000; 339-341).

2.3.5. *Carum carvi* L.



Resim 2.5. *Carum carvi* L.

Kaynak: <https://www.bitkiler.co/2016/10/frenk-kimyonu-carum-carvi-l.html>

Latince adı: *Carum carvi* L.

Sinonimleri: -

Türkçe adı: Frenk kimyonu

İngilizce adı: Black caraway, caraway

Kullanılan kısımları: Meyveler

Yayılış

Asya, Afrika ve Avrupa'da yetiştirilmektedir (Goyal, Gupta ve Singh, 2018). Doğu Anadolu'da doğal olarak yetişmektedir (Tanker ve diğerleri, 2007: 278).

Botanik özellikleri

İki yıllık, çok dallı, 35-70 cm yüksekliğinde, dar, ince yapraklı bir bitki. Çiçekler beyaz ve 2-3 mm eninde, dıştakiler iç tarafta bulunanlardan daha büyük. Meyveler 3-6 mm uzunluğunda, açık kahverengi renkte (Goyal ve diğerleri, 2018).

Kimyasal özellikleri

Kimyonun temel bileşenleri; karvakrol, karvon, α -pinen, limonen, γ -terpinen, linalol, karvenon ve *p*-simen'dir. Kökler, flavonoit (kersetin-3-glukuronit, izokersitrin, kersetin 3-O-kafeil glukozit ve kemferol-3-glukozit) içermektedir. Tohumları ayrıca 30'dan fazla bileşikten oluşan %1-9 oranında uçucu yağ taşımaktadır (Goyal ve diğerleri, 2018).

Etki ve kullanılış

Kimyon ve kimyon meyveleri özellikle gaz söktürücü olarak kullanılmaktadır. Kolik, spazmlar, hazımsızlık ve şişkinliğin tedavisinde kullanılır. Sindirim sistemi rahatsızlıklarında ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirme amacıyla kullanılır (Johri, 2011).

Farmakolojik özellikler

C. carvi meyvelerinden hazırlanan etanol ekstresinin (%31 ağırlık/ağırlık) antispazmodik etkisi izole kobay ileumu üzerinde asetilkolin nedenli kasılma modeli kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde asetilkolinin neden olduğu kasılmalarda önemli bir azalma görülmüştür. Ekstrenin 7,5mL/L konsantrasyonda kullanıldığında asetilkolin nedenli oluşan kasılmaya %16,5; 10 ml/L'de ise %41,2 oranında gevşeme cevabı oluşturduğu, asetilkolin doz-yanıt eğrisini doz bağımlı bir şekilde sağa kaydırıldığı görülmüştür. Sonuçlar *C. carvi* meyvelerinin antispazmodik aktiviteye sahip olabileceğini göstermiştir (Khalighi, Ziyai, Firozian ve Haque, 1988).

C. carvi meyvelerinin etanol (%96) ekstresinin kobayların bağırsak düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici etkileri üç farklı konsantrasyon (2,5 mg/mL, 250 μ g/mL ve 25 μ g/mL) kullanılarak araştırılmış ve ekstrenin asetilkolin nedenli bağırsak kasılmalarını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir ($p<0,05$). *C. carvi* meyve ekstresi en yüksek konsantrasyonda (2,5 mg/mL), bağırsak düz kas hücrelerinin asetilkoline tepkisini önemli ölçüde inhibe etmiştir. Elde edilen veriler, *C. carvi* meyve etanol ekstresinin asetilkolin nedenli düz kas kasılmasını doz bağımlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Al-Essa, Shafagoj, Mohammed ve Afifi, 2010).

Kimyonun spazmolitik ve düz kas kasılmasını inhibe edici özelliklerinin yanı sıra antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, anti-enflamatuvar, antikonvülsan, diüretik ve antiglisemik etkileri de bulunmaktadır (Mahboubi, 2019).

Kimyon üzerinde yapılan bazı klinik çalışmalar

Yapılan bir klinik çalışmada, fonksiyonel dispepsi hastalarında 25mg kimyon yağı ve 20,75mg mentol içeren enterik kaplı kapsülün etkinliği ve tolere edilebilirliği incelenmiştir. Hastalar 28 gün boyunca sabahları yemeklerden 30-60 dakika önce ve akşam yemeklerinde olmak üzere günde iki kez bitkisel kapsül veya plasebo kapsülü almıştır. Çalışmanın sonucunda, bitkisel kapsül kullanan grupta semptom azalma şiddetinin plasebodan istatistiksel olarak daha üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca bitkisel ürün kullanan grupta hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir (Chey, Lacy, Cash, Epstein ve Shah, 2017; Mahboubi, 2019).

Prospektif, çift kör, randomize bir çalışmada dispepsi hastası olan 114 kişi, nane ve kimyon yağı içeren tescilli bir preparat olan Menthacarin® (90 mg *Mentha×piperita* ve 50 mg *C. carvi*) veya plasebo ile (2x1 kapsül/gün) 4 hafta boyunca karın ağrısının iyileştirilmesi için tedavi edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, epigastrik ağrının Menthacarin® kullanan grupta plaseboya göre daha az olduğu görülmüştür ($p<0,001$). 4 haftalık tedaviden sonra ağrı ve rahatsızlık skorları, Menthacarin® için sırasıyla $7,6\pm4,8$ ve $3,6\pm2,5$ puanlık ve plasebo için sırasıyla $3,4\pm4,3$ ve $1,3\pm2,1$ puanlık iyileşme değerleri göstermiştir. Nane ve kimyon yağı kullanımının dispepsili hastaların semptomlarında plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir iyileşme oluşturduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,0004$) (Rich ve diğerleri, 2017).

Dispepsi rahatsızlığı bulunan hastalara 28 günlük bir tedavi süresi boyunca kimyon yağı (50mg) ve nane yağı (41,5mg) tedavisinin plaseboya karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavinin sonunda, müdahale grubundaki epigastrik ağrı sendromu olan hastaların %72'si tedaviyi iyi veya çok iyi olarak bildirirken, plasebo grubuna karşılık gelen grupta bu değer %40 olarak görülmüştür ($p=0,046$) (Mahboubi, 2019).

Enterik kaplı ve enterik kaplı olmayan 90mg nane yağı ve 50mg kimyon yağı içeren kombinasyonun gastroduodenal motilite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hem enterik kaplı hem de enterik kaplı olmayan preparatın göç eden motor kompleksi üzerinde etkileri olduğu

görülmüştür. Göç eden motor kompleksinin çeşitli aşamaları sırasında esas olarak kasılmaların sayısında azalmalar görülmüştür (Micklefield, Greving ve May, 2000).

İlaç etkileşimleri, yan etki ve kontrendikasyonları

Uygun şekilde kullanılması durumunda sağlık tehlikesi veya yan etkisi bilinmemektedir. Fakat kimyon uçucu yağının yüksek dozlarda uzun süre alınması böbrek ve karaciğer hasarına yol açabilir (PDR, 2000: 148-149). Kimyona veya Apiaceae familyasının diğer bitkilerine karşı aşırı hassasiyeti olanlara kontrendikedir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-carum-carvi-l-aetheroleum_en.pdf).

2.3.6. *Anethum graveolens* L.



Resim 2.6. *Anethum graveolens* L.

Kaynak: <https://kocaelibitkileri.com/anethum-graveolens/#jp-carousel-7253>

Familiya: Apiaceae

Latince adı: *Anethum graveolens* L.

Sinonimleri: *Pastinaca anethum* Spreng, *Selinum anethum* Roth

Türkçe adı: Dereotu

İngilizce adı: Dill, garden dill

Kullanılan kısımları: Meyve

Yayılış

Bitki genellikle Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Güney Asya ve İran'da yetişmektedir (Mousavi ve diğerleri, 2021).

Botanik özellikleri

90cm yüksekliğe kadar büyüeyebilen, ince gövdelere sahip, tüysüz, tek yıllık ve otsu bir bitki. Çiçekler sarı renkli. Yapraklar çok parçalı. Meyveler oval, 3-4 mm uzunluğunda, koyu renkli ve tüysüz (Jana ve Shekhawat, 2010; Baytop 1999; 197-198).

Kimyasal özellikleri

Meyveler, ana bileşeni karvon (%20-60) olan %2-5 oranında uçucu yağ içerir. Diğer karakteristik terpenoit uçucu yağ bileşenleri arasında dihidrokarvon, 1,8-sineol, *p*-simen, limonen, α -fellandren, α -pinen ve α -terpinen; mevcut flavonoitler arasında ise kemferol glukuronit bulunmaktadır (<https://www.who.int/medicines/publications/traditional/MedPlantsMonograph3.pdf>).

Etki ve kullanılış

Bebeklerde kolik ağrısını ve küçük çocuklarda şişkinliği gidermek için kullanılır. Tohumları aromatik, gaz giderici, hafif idrar söktürücü, galaktogog, uyarıcı ve midevidir. Taşıdığı uçucu yağ bağırsak spazmlarında, gaz sıkışmalarında sindirime yardımcı olmak için kullanılır ve koliklerin giderilmesinde kullanılır (Jana ve Shekhawat, 2010; Nair ve Chanda, 2007).

Farmakolojik özellikler

Antispazmodik etkisinin incelendiği dereotu %70 alkollü meyve ekstresinin, erkek Wistar sıçan ileumunda 0,5-4mg/mL konsantrasyonlarda gevşetici etkisi olduğu görülmüştür ($p<0,0001$). Ekstrenin spazmolitik etkisi (1mg/mL); fentolamin (1 μ M), propranolol (1 μ M), nalokson (1 μ M) ve nitro-L-arginin metilesteri (100 μ M) ile inkübasyon sonrasında azalmamıştır. Ekstrenin ileum üzerindeki gevşetici etkisinin voltaj bağlı kalsiyum

kanallarının blokajına bağılı olabilecek bir mekanizma üzerinden gerçekleřtięi dűřűnűlműřtűr (Naseri ve Heidari, 2007).

Dereotu meyvelerinin metanol ekstresinin izole sıçan ileumunda spontan ve asetilkolin nedenli kasılmalar űzerindeki spazmolitik etkileri incelenmiřtir. İzole edilmiř ileum, kűműlatif konsantrasyonlarda (0,003-1 mg/mL) dereotu metanol ekstresi ile muamele edilmiřtir. Dereotu meyve ekstresinin kűműlatif konsantrasyonları sıçan ileum kasılmalarını űnemli ۆlűde azalttıęı ($p < 0,01$, EC_{50} deęeri $6,45 \pm 0,87$ mg/mL); asetilkolin nedenli kasılmayı inhibe ettięi gűrűlműřtűr ($p < 0,01$, EC_{50} deęeri $0,41 \pm 0,057$ nM ve 1.10 ± 0.29 nM). Dereotu meyve ekstresi izole edilmiř sıçan baęırsaęında gevřetici etki gűstermiřtir (Gomanac-Ignjatović ve dięerleri, 2015).

Dereotunun kolik semptomlarını giderici farmakolojik ۆzelliklerinin yanı sıra hazımsızlık ve şişkinlikte yatıştırıcı, antimikrobiyal, anti-enflamatuvar ve analjezik etkileri de bulunmaktadır (Al-Snafi, 2014).

Dereotu űzerinde yapılan bazı klinik alıřmalar

A. graveolens, *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague ve *Zataria multiflora* Boiss uçucu yaęlarından oluřan bitkisel űrűnűn dispepsi tedavisinde etkinlięini ve gűvenlięini deęerlendirmek ve omeprazol ile karřılařtırmak amacıyla randomize, çift kűr klinik bir çalıřma yapılmıřtır. Kontrol ve tedavi grubundaki hastalara 2 hafta boyunca sırasıyla gűnde bir kez 20 mg omeprazol ve gűnde iki kez 180 mg uçucu yaę içeren yumuřak jel kapsűl verilmiřtir. Sonuçlar incelendięinde; gastrointestinal dispepsi deęerlendirme skorunda, gastrointestinal semptom deęerlendirme skorunda ve epigastrik aęrı sendromunda hem kontrol hem tedavi grubunda űnemli bir azalma olduęu gűrűlműřtűr ($p < 0,001$). Ayrıca epigastrik aęrı sendrom oranı, gastrointestinal semptom deęerlendirme skorlarında gűrűlen azalma tedavi grubunda kontrol grubuna gűre daha fazladır (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,001$). Bu sonuçlara gűre *A. graveolens* uçucu yaęını içeren bitkisel űrűnűn dispepsi tedavisinde kullanılabileceęi gűrűlműřtűr (Bordbar, Miri. Omidı, Shoja ve Akhavan, 2020).

A. graveolens uçucu yaęının řiřkinlik ve gaz yoęunluęu űzerindeki etkisi çift kűr, plasebo kontrollű bir çalıřmayla deęerlendirilmiřtir. Katılımcılar dereotu uçucu yaęı ($n=60$) veya plasebo ($n=58$) gruba olarak ayrılmıřtır. Katılımcılara oral olarak bir saat boyunca her 20

dakikada bir 40 damla dereotu uçucu yağı (10,8 ila 14,8 mg karvona eşdeğer) veya bir plasebo yağı verilmiştir. Sonuçlar başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, tedavinin üçüncü dozu uygulandıktan 20 dakika sonra plasebo grubunda %12'lik bir azalmaya karşılık dereotu grubunda gaz yoğunluğunda %33'lük bir azalma rapor edilmiştir ($p=0,001$). Şiddetli bağırsak ağrısı oranı, her iki çalışma grubunda da önemli ölçüde azalmış olsa da bu azalma dereotu grubunda (%10) plaseboya (%3,5) göre yaklaşık üç kat daha fazla bulunmuş ($p<0,001$) ve çalışma sırasında veya sonrasında herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Dereotu uçucu yağının şişkinliği etkili bir şekilde azalttığı sonucuna varılmıştır (Fazel, Pejhan, Taghizadeh, Tabarraeia ve Sharifi, 2017).

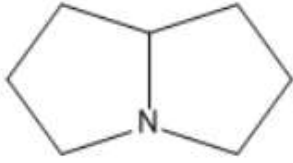
İlaç etkileşimleri, yan etki ve kontrendikasyonları

Taze hasat edilmiş bitkinin suyu ile temastan sonra fotodermatoz görülebilir (PDR, 2000: 253). İlaç etkileşimleri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Teratojenik etkiler görülebileceği için emzirme ve hamilelik döneminde kontrendikedir (<https://www.who.int/medicines/publications/traditional/MedPlantsMonograph3.pdf>).

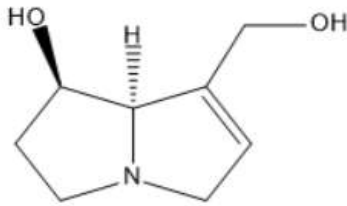
2.4. Pirolizidin Alkaloidleri

Pirolizidin alkaloidleri (PA), birçok farklı bitkide bulunan yapısal olarak bir grup bileşiği ihtiva eder. Heterosiklik fitotoksinlerin adlandırılması köprübaşında tek bir nitrojen atomu ile birleştirilen bir çift kaynaşmış, beş üyeli halkadan oluşan bir pirolizidin çekirdeği içermelerinden ileri gelmektedir. Bu pirolizidin çekirdeğinin 7 veya 9 konumuna farklı uzunluk ve bileşimlerde zincirler bağlanmaktadır. Özellikle Boraginaceae, Asteraceae ve Fabaceae familyalarında olmak üzere 6 000'den fazla bitki türünde 700'e yakın PA ve bunların N-oksit türevleri (PANO) tanımlanmıştır. Bitkilerde doğal olarak oluşan PA'ların yaklaşık yarısının hepatotoksik olduğu rapor edilmiştir. Bitkilerin bir kısmı çeşitli konsantrasyonlarda ve belirgin toksisitelere sahip bir PA karışımından oluşmaktadır. Bitkilerde bulunan PA'lar aynı zamanda böceklerle, otçul hayvanlara karşı savunma bileşikleri olarak görev almaktadır (Roth ve Ganey, 2010: 595,596).

Aşağıda yer alan Şekil 2.1'de pirolizidin genel halka yapısı, Şekil 2.2'de ise bir pirolizidin alkaloidi olan retronesine ait iskelet formülü verilmiştir.



Şekil 2.1. Pirolizidin halka yapısı
Şekil ChemDraw® programında çizilmiştir



Şekil 2.2. Retronesine ait iskelet formülü
Şekil ChemDraw® programında çizilmiştir

PA'lar üç farklı tip nesin bazının esterleri olarak bilinir. Bunlar retronesin tipi, otonesin tipi ve platinesin tipi olarak bilinir. Karbon atomunun birinci ve ikinci konumlarında çift bağ bulunan nesin bazına sahip retronesin tipi ile otonesin tipi yüksek düzeyde toksisite sergilemektedir. Çifte bağ içermeyen doymuş nesin bazına sahip platinesin tipi PA, zayıf toksiktir ya da toksik değildir. Günümüze kadar var olan mevcut bilgiler, PA'nın hepatotoksisite, gelişimsel toksisite, genotoksisite ve karsinojensite gibi olumsuz etkilerinin olduğunu göstermiştir (Ma ve diğerleri, 2018).

PA içeren bitkiler çoğunlukla zehirli bitkilerdir. İnsanlar bu fitotoksinlere veya bunların kalıntılarına kontamine olan gıda kaynaklarından, bitkisel içerikli ürün ve çaylardan kazara veya doğrudan tüketim yoluyla maruz kalabilir (Roth ve Ganey, 2010: 595,596).

2.4.1. Pirolizidin alkaloidlerinin toksisitesi

PA'nın toksisitesi büyük ölçüde kanıtlanmıştır ve bu durum metabolitleri ile ilişkilidir. Piroller çekirdeğe nüfuz ederek deoksiribo nükleik asit (DNA) ile etkileşime girebilir, bu etkileşim sonucunda normal olmayan fonksiyonlara sahip DNA-protein çapraz bağları oluşur. Bu çapraz bağlanma ise temel olarak hepatositlerde hasar oluşturur (Moreira, Pereira, Valente ve Andrade, 2018).

2.4.2. Pirolizidin alkaloidleri ile gelişen akut ve kronik zehirlenmeler

PA'nın biyoaktivasyonu çoğunlukla karaciğerde gerçekleşir, dolayısıyla PA'nın neden olduğu toksisitenin ana hedefi de karaciğerdir. Veno-okluzif hastalık, PA intoksikasyonunda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Kusma, karaciğer büyümesi ve kanamalı ishal klinik semptomlar arasında yer almaktadır. PA zehirlenmesi, her biri farklı semptomlar gösteren akut, subakut ve kronik olarak üç farklı şekilde görülebilir. Akut zehirlenme, hemorajik nekroz, hepatomegali ve asit ile kendini gösterir. Subakut zehirlenmede hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna yol açan hepatik venlerde bir tıkanıklık görülür. Kronik PA maruziyetinde ise nekroz, fibroz, siroz ve safra kanalı epitelinin proliferasyonu görülmektedir. Karaciğer yetmezliği ve son olarak ölüm bu kronik toksisitenin en ileri seviyesi olarak bilinmektedir (Moreira ve diğerleri 2018).

2.4.3. Pirolizidin alkaloidlerinin genotoksitesi ve karsinojenitesi

Çeşitli PA'nın metabolik aktivasyondan sonra bitkilerde ve çeşitli hücre kültürü sistemlerinde genotoksik etkilere (mutasyonlar, kardeş kromatid değişimleri, kromozomal sapmalar) neden olduğu gösterilmiştir. Bazı PA'lar, farelerde kemik iliğindeki eritrositlerde ve fetal karaciğerde mikronükleus oluşumuna neden olur. PA türevlerinin insan kappa-B hücre kültürlerinde, sıçan karaciğer hücrelerinde inhibitör etkiye sahip olduğu ve kromozom kırılmalarına ve kardeş kromatit değişimine neden olduğu gösterilmiştir. Hücre ölümü, mitokondri de dahil olmak üzere organellerin şişmesi ve bozulması, ardından hücre bileşenlerinin salınması ile plazma zarlarının yırtılması sonucunda gerçekleşir. Veno-okluzif hastalığı olan sıçanlarda ve insanlarda kromozom aberasyonu olduğu görülmüştür. Ridelliin'in genotoksitesinde DNA mutasyonlarının oluşumu rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda, riddelliin transgenik sıçanlarda gen mutasyonu deneyinde, endotelial hücrelerde yüksek bir mutasyon sıklığına neden olmuştur (https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf).

Bu alkaloidlerin tüketilmesi ve daha sonra metabolizasyonu hayvanlarda fotosensitizasyona yol açabileceği için PA cilt kanseri ile ilişkilendirilmektedir. Gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmalar tarafından türetilen bir porfirin olan filloeritrinin dolaşıma geçtiği ve karaciğer tarafından safraya atıldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, PA

tarafından hasara uğramış bir karaciğer, filoeritrini detoksifiye edemez dolayısıyla bunun kanda ve deride birikmesine neden olur. Bu durumda, filoeritrin güneş ışığına maruz kaldığında ortaya çıkan metabolitler, cilt dokularında oksidatif strese ve lipid peroksidasyonuna neden olabilir, sonuç olarak bu durum tümör oluşumunu tetikleyebilir. PA'nın kanser, pulmoner hipertansiyon, konjenital anomaliler ve karaciğer hastalıkları gibi hastalıklardaki potansiyel rolü bilinmektedir. Bu alkaloidler genotoksiktir ve bu tür problemlerin başlamasına öncülük edebilir (Moreira ve diğerleri 2018).

Sıçanlarda tümör oluşturmada etkili olan PA, doz başlangıç dönemi için çoğunlukla 0,2-6mg/kg vücut ağırlığı/gün ve 12 aylık dönem için 0,2-3mg/kg vücut ağırlığı/gün'e eşdeğerdir. Bu dozların, insan toksisitesinde tahmin edilen alım miktarlarına (0,01-10mg/kg vücut ağırlığı/gün) nispeten benzer olduğu bilinmektedir. Riddelliin'in hem erkek hem dişi sıçanlarda ve erkek farelerde karaciğer hemanjiyosarkomlarına, erkek ve dişi sıçanlarda hepatoselüler adenomlara ve karsinomlara ve dişi farelerde akciğer alveolar adenomlarına neden olduğu görülmüştür. Riddelliin, insanlarda kanserojen olması muhtemel olarak sınıflandırılmıştır. Pirollardan türetilen DNA mutasyonları, karaciğer tümörüne neden olur. Retrorsin, monokrotalin, lasiokarpin, riddelliin N-oksit, retrorsin N-oksit ve monokrotalin N-oksit üzerinde yapılan araştırmalar, bu alkaloidlerin DNA mutasyon oluşumlarına neden olduğunu göstermiştir. PA'ya maruz kalmanın karaciğer kanseri veya diğer kanser türlerinin insidansında artışla sonuçlanıp sonuçlanmayacağını belirlemek için insan popülasyonları üzerinde uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli PA'ların deney hayvanları için kanserojen olduğu bilinmektedir, bu da insanlar için potansiyel bir kanser riskinin ciddi olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf).

2.4.4. Bitkilerde pirolizidin alkaloid kontaminasyonu

Başlıca Asteraceae, Boraginacea ve Fabaceae familyaları olmak üzere 6000 bitki türünde 350'den fazla PA tanımlanmıştır. Şu anda bitkisel çaylarda, tıbbi ürünlerde, bal ve yem gibi yiyecek ve içecek ürünlerinde PA'ların varlığı konusunda dünya çapında bir endişe vardır. (Van Wyk, Stander ve Long, 2017).

PANO, PA'dan daha hidrofiliktir ve suda daha yüksek çözünürlük gösterir. Gıdalarda uzun süreli düşük seviyelerde PA/PANO alımı, karaciğer sirozu, pulmoner hipertansiyon, kanser ve veno-okluzif hastalık gibi kronik hastalıklara neden olabilir. PA/PANO biyolojik olarak inaktiftir ve toksik potansiyellerinin oluşabilmesi için karaciğer enzimleri tarafından metabolizasyona uğraması gerekmektedir. Faz-I-metabolizması ve hidroksilasyon sonrasında DNA ya da proteinlerde mutasyonlar oluşabilir. Gıdalarda bulunan PA ve PANO için düzenleyici sınırlar şu ana kadar Avrupa Parlamentosu ve Konseyi tarafından belirlenmemiştir. Sadece hayvan yemlerine eklenen *Crotalaria* sp. için bu değer 100mg/kg olarak tanımlanmıştır (Kaltner ve diğerleri, 2018).

PA üreten bitkilerin çok sayıda olması ve bu türlerin önemli bir kısmının tarım alanlarında yabani ot olarak bulunabileceği gerçeği göz önüne alındığında, gıda ürünlerindeki kontaminasyon gerçeği bir durumdur (Schrenk ve diğerleri, 2020).

Bitki çayları, PA içeren bitkilerle veya PA içeren bitki kısımları ile birlikte hasat sırasında kontamine olmaktadır. Hasat sırasında kontaminasyonun bir başka yolu ise bitkiyi benzer görünümlü yabani otlarla karıştırmaktır (Kaltner ve diğerleri, 2018).

PA taşıyan bitkilerden PA'nın civarda yetiştirilen bitkilere aktarılıp aktarılmadığını ve dolayısıyla PA kontaminasyon kaynağını belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu doğrultuda PA içeren *Senecio jacobaea* bitkisi maydanozla birlikte aynı saksılarda yetiştirilmiştir. Daha sonra, *S. jacobaea* bitkisi alkaloit içermeyen *Petroselinum crispum*, *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita*, *Mentha x piperita* ve *Tropaeolum majus* bitkileri ile birlikte tarla koşulları altında yetiştirilmiştir. *S. jacobaea* ile maydanoz bitkilerinin aynı saksılarda birlikte on hafta yetiştirildikten sonra, PA analizi yapıldığında *S. jacobaea* bitkilerinin ortalama PA içeriği yaklaşık 4,520mg/kg olarak bulunmuştur. *S. jacobaea* ile birlikte yetiştirilen maydanoz yapraklarında PA içeriği 230µg/kg üzerinde görülmüştür. Kontrol grubunda olan maydanozlarda (yalnızca farklı saksılarda yetiştirilen) hiç alkaloit görülmemiştir. Bu durum, *S. jacobaea*'da orijinal olarak sentezlenen ve biriken PA'nın maydanoza aktarıldığını açıkça göstermiştir. Maydanozun yanı sıra baharat bitkileri ve tıbbi bitkiler de kullanılmıştır. Tüm bu farklı koşullarda, *S. jacobaea* ile birlikte yetiştirilme sürecinden sonra, alkaloit taşımayan bitkilerin hepsinde PA tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında PA aktarımının doğrudan kökten köke aktarım ile değil kontaminasyondan kaynaklandığı doğrulanmıştır. Birlikte yetiştirilen bitkilerdeki PA'nın konsantrasyonu ciddi

bir şekilde değişmiştir. Melisa ve papatyada PA konsantrasyonu, kg kuru ağırlık başına 1000 µg'dan daha yüksek bulunurken, maydanoz ve nanede konsantrasyon daha az tespit edilmiştir. Bu çalışma, PA'nın toprak yoluyla civarda büyüyen bitkilere aktarıldığını açıkça göstermiştir (Selmar ve diğerleri, 2019).

Melanie ve ark. tarafından bitki çayları ve baharat olarak kullanılan *Melissa officinalis*, *Mentha piperita*, *Matricaria chamomilla* ve *Petroselinum crispum* gibi çeşitli bitki türlerinin PA kontaminasyonuna maruziyeti araştırılmıştır. PA'nın kontaminasyon kaynağı olarak kurutulmuş *S. jacobaea* bitki materyali kullanılmıştır. Bitkiler, yaklaşık 3200mg/kg PA içeren kurutulmuş *S. jacobaea* ile malçlanmıştır. Uygulamadan bir hafta sonra her bitkide belirgin olarak PA varlığı tespit edilirken, malçlama yapılmamış bölgede yetişen bitkilerde bu alkaloid varlığına rastlanmamıştır. Nane, melisa ve papatya yapraklarındaki maksimum PA konsantrasyonları yaklaşık 0,1-0,15mg/kg iken, maydanozda bu miktar 3-5 kat daha yüksek bulunmuştur (>0,5 mg/kg). Buna göre PA'nın kurutulmuş *S. jacobaea* 'dan toprağa geçtiği görülmüştür. PA'nın diğer bitkilerin kökleri tarafından topraktan alındığı ve yapraklara doğru hareket ettiği doğrulanmıştır. Nikotin gibi, PA'ların da bir bitki türünden diğerine yatay transfer yoluyla aktarılabilceği ifade edilmiştir (Nowak ve diğerleri, 2016).

4 yıl boyunca *Chromolaena odorata* (L.) R.M.King & H.Rob. bitkisi ile nadasa bırakılan tarım arazisinde yetişen mısır bitki dokularının yanı sıra yüzey topraklarında PA birikimi araştırılmıştır. Tarım arazisinin yarısı yakılmış diğer yarısı ise malçlandıktan sonra mısır ekilmiştir. Bu çalışmada ekimden 45 gün sonra yüzey toprağından alınan örnek için PA içeriği malç arazide $152,0 \pm 5,7$ - $200,3 \pm 7,2$ µg/kg olarak ölçülürken, yakılan arazide $342,3 \pm 5,9$ - $412 \pm 4,9$ µg/kg olarak kaydedilmiştir. İlginç bir şekilde, 90 gün sonra (yani mısırın olgunluğunda), yüzey toprağı malç olan bölüm için tespit edilen PA konsantrasyonları ($164,0 \pm 4,4$ - $225,0 \pm 25,7$ µg/kg) yakılan bölümden ($26,0 \pm 2,1$ - $74,7 \pm 4,9$ µg/kg) önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Olgunlukta toplanan mısır ile ilgili olarak ise malç tarım arazisinde bulunan kökler ($9,9 \pm 0,5$ - $12,6 \pm 0,5$ µg/kg), yapraklar ($16,3 \pm 0,4$ - $21,1 \pm 0,6$ µg/kg) ve tahıllar ($3,2 \pm 0,1$ - $6,6 \pm 0,0$ µg/kg) için çok daha yüksek PA değerleri kaydedilmiştir. Yanan tarım arazisinde bulunan örneklerde ise kök, yaprak ve tahıl kısımlarında PA değerleri sırasıyla $2,0 \pm 0,1$ - $3,4 \pm 0,5$ µg/kg, $7,3 \pm 0,3$ - $15,8 \pm 0,3$ µg/kg ve $0,9 \pm 0,1$ - $2,0 \pm 0,1$ µg/kg olarak kaydedilmiştir (Letsyo, Adams, Dzikunoo ve Asante-Donyinah, 2021).

Son 10 yılda, bitki çayları, baharatlar veya fitofarmasötikler dahil olmak üzere çok sayıda bitki kaynaklı ürünün toksik PA'ı içerdiği yapılan analizlerle ortaya çıkmıştır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından desteklenen bir araştırmada bitki çayı örneklerinin %90'ından fazlasında PA bulunduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu PA'nın kökeni hala net değildir. Orta Avrupa'da çeşitli *Senecio* türleri gibi bazı yaygın yabani otlar da dahil olmak üzere sınırlı sayıda bitki türlerinin PA sentezleyebildiği bilinmektedir. PA içeren bitkilerde alkaloid içeriği farklı türler arasında ve farklı bitki organlarında değişmektedir. Ayrıca farklı bitki türü ve bitki organları haricinde PA içeriğinin, toprak kalitesi, su miktarı ve sıcaklık gibi çeşitli faktörler tarafından değiştiği rapor edilmektedir. *S. jacobaea* gibi tipik PA bitkilerinde, PA'ların konsantrasyonu son derece yüksek olabilmektedir ve değerlerin 1000 ila 10 000 mg/kg olduğu sıklıkla rapor edilmektedir. Buna göre, sadece bir *Senecio* bitkisinin birkaç bin PA içermeyen mahsul veya tıbbi bitki ile birlikte hasat edildiğinde, tüm seri kontamine olmakta ve 1 mg/kg veya daha yüksek miktarda PA içerdiği rapor edilmektedir. PA içeren yabani otların kazara birlikte hasat edilmesinin, bitkisel çaylar, baharatlar veya fitofarmasötiklerin PA kontaminasyonunun temel kaynağı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, bitki materyali yeşil veya siyah çay gibi elle toplanarak elde edildiğinde diğer bir ifade ile PA içeren yabani otların kazara birlikte hasadının hariç tutulabileceği çeşitli durumlarda incelendiği zaman gözlemlenen PA kontaminasyonlarının başka bir kaynağı olduğunu akla getirmektedir. Bu durumda, son zamanlarda keşfedilen doğal ürünlerin yatay transferi ön plana çıkmaktadır. Doğal ürünlerin yatay transferi, bitkisel kaynaklı ürünlerin PA kontaminasyon nedeni olabilmektedir (Nowak ve diğerleri, 2016).

Avrupa'da toplanan toplam 1105 örneğin (süt ve süt ürünleri, yumurta, et ve et ürünleri, çaylar ve süpermarketler, perakende satış mağazaları ve internet üzerinden toplanan gıda takviyeleri) analizi yapılmıştır. Bitkisel kaynaklı gıdaların büyük bir kısmında PA tespit edilmiştir. Gıda takviyelerinin %60'ı ve çayların %92'sinin ölçülebilir miktarda PA içerdiği görülmüştür. Hayvansal kaynaklı ürünlere gelince, süt örneklerinin %6'sı ve yumurta örneklerinin %1'i PA içermektedir. Hong Kong'da yerel bir pazardan rastgele alınan toplam 234 numune (48'i gıda maddesi) analiz edildiğinde, örneklerin yaklaşık %50'sinin tespit edilebilir miktarda PA içerdiği bulunmuştur (Ma ve diğerleri, 2018).

2.4.5. Pirolizidin alkaloit düzeyleri için düzenlemeler

Son birkaç yılda, PA içermeyen bitkilerden hazırlanan infüzyonlarda ve çaylarda yüksek miktarlarda PA'nın saptanması çok karşılaşılan bir durumdur. Belirlenen verilere dayanarak, Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü (BfR), tüketiciler, özellikle de sıklıkla bu tür çaylardan/bitkisel infüzyonlardan çok miktarda içen çocuklar için bir risk olduğu sonucuna varmıştır (Merz ve Schrenk, 2016).

Farklı türdeki bitki çaylarının önemli miktarlarda PA içerebileceği gerçeği, ilgili bir gıda güvenliği sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır Sıklıkla tüketilen bazı gıdalardaki PA kontaminasyonunun akut zehirlenmeye neden olmak için yetersiz olduğu ancak tolere edilebilir maksimum günlük alımlarının da bazı bağımsız risk değerlendirme kuruluşları tarafından belirlendiği bilinmektedir (Ma ve diğerleri, 2018).

10 000'lik tolere edilebilir bir maruz kalma sınır (MOE) değeri göz önüne alındığında, insanlar için vücut ağırlığının kg başına maksimum günlük PA alımı 0,007 µg olarak BfR tarafından hesaplanarak tavsiye edilmiştir. EFSA, riddelliin'e dayalı bir toksisite çalışmasında %10'luk Benchmark doz alt güven sınırına (BMDL₁₀) dayalı hesaplamasında vücut ağırlığı için kg başına 237 µg'lik yeni bir referans noktası belirlemiştir. 10 000'lik MOE göz önüne alındığında, bu değer vücut ağırlığının kg başına günde maksimum 0,024 µg PA/PANO alımına karşılık gelmektedir (Kaltner ve diğerleri, 2018).

Hastaları ve tüketicileri tıbbi ürünler yoluyla PA alımından korumak amacıyla bazı sağlık otoriteleri tarafından 1990'larda, tıbbi ürünlerdeki PA içeriği için sınırlar belirlenmiştir (Steinhoff, 2019). Alman sağlık otoritesi 1992'de "kademeli plan" prosedüründe bir karar yayımlamış ve oral kullanım için yılda altı haftaya kadar maksimum günlük doz 1 µg ve zaman sınırlaması olmaksızın kişi başına günlük 0,1 µg olarak sınırlandırmıştır. Kutanöz uygulamalar için de altı haftaya kadar kişi başına maksimum günlük doz 100 µg ve zaman sınırlaması olmaksızın kişi başına maksimum günlük doz 10 µg olarak sınırlandırılmıştır (Schrenk ve diğerleri, 2020). Otorite daha yüksek dozları hamile ve emziren kadınlar için kontrendike olarak belirtirmiştir. Ayrıca topikal kullanım durumunda sadece sağlam cilde uygulanması önemlidir. PA içeren bitkilerle kontaminasyon hakkında devam eden tartışmaların yanı sıra, bu belirtilen önlemler Alman sağlık otoritesi tarafından belirtilen PA içeren bitkilerden üretilen tıbbi ürünler için kullanılmaktadır (Steinhoff, 2019). Temmuz

2013'te, BfR 221 bitki çayı ve bazı tıbbi çay örneklerinde PA kontaminasyonuna ilişkin analiz sonuçlarını yayımlamıştır. O tarihten itibaren, tıbbi bitki materyalinin PA içeren yabancı otlarla, örneğin *Senecio sp.* ile potansiyel bir kontaminasyonu kamuoyunda tartışılmıştır. Tıbbi ilaç tedarikçileri ve tıbbi çay üreticilerinin bitkisel ilaçlar, çaylar ve diğer bitki kökenli tıbbi ürünlerle ilgili bu tür bir kontaminasyon riski hakkında bilgi sahibi olmak, bu durumu araştırmak ve sonuçları değerlendirerek ve acil eylem planı oluşturulması için tartışılmıştır. Alman İlaçlar ve Tıbbi Cihazlar Federal Enstitüsü tarafından kontaminasyon sorununun hemen çözülebileceği düşünülmendiğinden benzer bir yaklaşımı izleyerek konu ile ilgili olarak üç yıl boyunca günlük 1,0 µg PA sınırı önerilmiştir (Steinhoff, 2019). 24 Kasım 2014 tarihli Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi (HPMC) kamu bildirisine göre nihai ürünle ilgili olarak kişi başına günlük maksimum 0,35 µg PA alımı tavsiye edilmiştir. Tıbbi bitki materyalinin PA içeren yabancı otlarla potansiyel kontaminasyonuna ilişkin tartışmalar devam etmiştir. Bu tartışma konusu, Alman bitkisel endüstrisi tarafından bitkisel tıbbi ürünlerdeki PA içeriğini en aza indirmek için nedensel araştırma ve test gibi acil önlemlerin alınmasının başlatılmasına neden olmuştur. Bitki yetiştiricileri ile yakın iş birliği içinde uygulama kuralları oluşturulmuştur. Analitik soruların karmaşıklığına ve sonuçların gerekli karşılaştırılabilirliğine bağlı olarak, BfR PA-Tee-2.0/2014 yöntemi gibi son teknoloji Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektrometresi yöntemleri uygulanmıştır. Uygulama kurallarının ana sonuçları, mevcut teknik duruma göre PA kontaminasyonunun tamamen önlenmesinin mümkün olmadığı dolayısıyla önleyici tedbirlerin alınmasının önemli olduğu vurgulanmış, ürün partilerinin test edilmesi ve durumlarının izlenmesinin esas olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, uygulama kurallarının amacı, tüm süreç zinciri boyunca potansiyel risklerin belirlenmesi ve ilgili üretim adımları sırasında alınacak önlemler için bir öneri olarak görülmüştür. 31 Mayıs 2016 tarihli HMPC Kamu Bildirisi, üç yıl boyunca geçerli olmak üzere kişi başına 1,0 µg PA'lık bir maksimum günlük alım limiti önermektedir. Nihai üründe bu sınırın aşılmasına yol açan PA içeriğine sahip bitkisel ilaçların pazarlanmaması gerektiği bildirilmiştir. Bu süreden sonra ise kişi başına günlük maksimum 0,35 µg PA alımının uygun olduğu belirtilmiştir. 2013 ve 2018 yılları arasında üretici firmalardan sağlanan verilere göre özellikle son 3 yılda bitkisel ilaçların ve bitkisel ekstraktların PA miktarında dikkate değer bir azalmanın olduğu gözlemlenmiştir. 2018 veri değerlendirmesine göre, bitkisel müstahzarların birçoğunun (%63) kullanımına ilişkin kişi başına günlük 1,0 µg PA maruziyet sınırı korunabilmiştir. Ayrıca 0,35 µg/gün limiti ise bitkisel müstahzarların sadece %37'sinin kullanımı ile karşılanabildiği görülmüştür. Tıbbi bitkilerin PA kontaminasyonu, yetiştiriciler ve üreticiler için zor bir konudur. Uygulanan

önlemler, PA kontaminasyonunun sürekli ve sürdürülebilir bir şekilde azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Uygulanan önlemler güvenli, yüksek ve tutarlı kalitede tıbbi ürünlerin üretilmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Kişi başına günlük 1,0 µg PA maruziyet limiti ve kişi başına günlük 0,35 µg'ye öngörülen azalma, 21 Haziran 2017 tarihli EFSA değerlendirmesinde dikkat çekmektedir (Steinhoff, 2019).

İsviçre'de fitofarmasötikler için Almanya'dakiyle aynı düzenlemeler yürürlükte. Hollanda'da ise bitkisel müstahzarlar veya bitki ekstreleri için PA düzenlenmesi yapılmıştır. Bu ürünlerin toplam PA içeriği N-oksitler dahil olmak üzere 1 µg/kg veya 1 µg/L'yi geçmemelidir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı'nda PA zehirlenmesinin insanlarda karaciğer büyümesi, asit, siroz ile birlikte akut hepatik veno tıkalı hastalığa yol açabileceğini belirtmiştir. 15 µg/kg'ı aşan günlük dozlarda ekimidin'in diğer PA'larla birlikte karaciğer hastalığına yol açabileceği sonucuna varılmıştır. Bu doz 9 µg heliotrin/kg'a eşdeğer olarak ayarlanmıştır. Avustralya Yeni Zelanda Gıda Kurumu mevcut insan verilerine göre hepatik veno tıkalı hastalıkla ilgili PA için NOEL değerini 10 µg/kg vücut ağırlığı olarak belirtmiştir. Bu değer, 10'luk bir belirsizlik faktörüne bölünerek (bireysel varyasyon dikkate alınarak) 1 µg/kg'lık geçici tolere edilebilir günlük alım elde edilmiştir. Hollanda Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü ise kanser dışı etkiler için günde 0,1 µg/kg vücut ağırlığı dozu tolere edilebilir bir günlük alım olarak belirlemiştir. Bu 105 hafta boyunca gavaj ile riddelliin alan sıçanlarda gözlemlenen neoplastik olmayan değişiklikler (hepatoselüler sitomegali) ile ilgili olarak günde 10 µg/kg'lık gözlenmeyen yan etki düzeyine (NOAEL) 100 belirsizlik faktörü uygulanarak elde edilmiştir. İngiltere Gıdalardaki Kimyasalların Toksikite Komitesi'de benzer şekilde günde 10 µg/kg'lık gözlenmeyen yan etki düzeyini 100 belirsizlik faktörü kullanarak belirlemiştir (Merz ve Schrenk, 2016).

PA kontaminasyonunu mümkün olduğunca önlemeyi ve azaltmayı amaçlayan önlemler alınmıştır. Teknik açıdan önleyici tedbirler, partilerin test edilmesi ve durumun izlenmesi esas olarak kabul edilmiştir ve ilaç şirketlerinde bireysel tedbirlerin uygulanmasının yanı sıra tarımsal üretim adımları için uygun bir plan sunulmuştur. Uygulama kurallarının ana ilkesini, tüm süreç boyunca her bir süreç için potansiyel risklerin belirlenmesi oluşturmaktadır. Yetiştirme, hasat, gelen ürün muayenesi, nihai tıbbi ürünün piyasaya sürülmesi bunlardan bazılarıdır. Belirtilen bu adımlar için, PA kontaminasyonunun potansiyel riskleri, olasılıkları, alınacak eylem planları ve bu önlemlerin değerlendirilmesi

ile birlikte açıklanmaktadır. Örneğin, bitki materyalinin hasat sürecinde PA içeren yabancı otlarla birlikte hasat edilmesi riski bulunmaktadır. Yetiştirilen bitkinin türüne ve kullanılan hasat teknolojisine bağlı olarak risk değişmektedir. Potansiyel önlemler ile hasat teknolojisinin (örneğin zamanlama, teknoloji, kesme yüksekliği) optimizasyonu sağlanabilir. Bu önlemlerin önemli olduğu değerlendirilmektedir, ancak çeşitli bireysel faktörlere bağlı olarak fizibilitenin sınırlı olabileceği bildirilmiştir (Steinhoff, 2019).





3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Anket Araştırması

3.1.1. Araştırmanın tipi, evreni ve yapıldığı yer

Çalışma, ebeveynlerin çocuklarına gaz sancısında bitkisel ürünleri kullanarak kullanmadığı, kullanıyor ise hangi bitkisel ürünü kullandığı, bitkisel ürünleri nereden aldığı ve bitkisel ürünleri kullanma durumlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla kesitsel olarak yapılmıştır. Çalışma evrenini, 15.06.2020-15.09.2020 tarihlerinde Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri Polikliniği, Sosyal Pediatri Polikliniğine herhangi bir sebeple başvurmuş olan bireylerin ebeveynleri oluşturmuştur.

3.1.2. Etik onay

Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 2020-257 araştırma kod numarasıyla onay alınmıştır (EK-1'de verilmiştir).

3.1.3. Örneklem seçimi

Çalışma, araştırmanın hedeflediği kriterleri karşılayan Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri Polikliniği, Sosyal Pediatri Polikliniğine herhangi bir sebeple başvurmuş olan çocukların ebeveynleri üzerinde yapılmıştır. Çalışma 0-1 yaşındaki bireylerin ebeveynlerini veya yakınlarını kapsamaktadır. Araştırmada herhangi bir dışlama kriteri uygulanmamıştır.

3.1.4. Veri toplama, anket formu ve uygulama şekli

Ebeveynlere veya yakınlarına çalışmanın neden yapıldığı ve ne amaçlandığı bahsedilmiş, katılımcıların sözlü ve yazılı olarak katılım onayları alındıktan sonra araştırmaya dahil edilmiştir. Veri toplama aracı olarak anket formları kullanılmıştır (EK-2'de verilmiştir). Anket formları yüz yüze görüşülerek araştırmacılar tarafından doldurulmuştur. Ankette çoktan seçmeli ve açık uçlu olmak üzere toplam 13 soru yer almıştır. Anket sorularının ilk bölümü ebeveynlerin veya yakınlarının demografik bilgilerini kapsarken, ikinci bölümü ise çocukların gaz sancısında bitkisel ürün kullanımına yönelik faktörleri belirleyen sorulardan oluşmuştur.

3.1.5. Verilerin değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzdelerle temsil edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki veri karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

3.2. Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE)-LC-QTOF-MS ile Bitki Örneklerinde PA Kontaminasyonlarının Belirlenmesi

3.2.1. Temin edilen örnekler

Deneyisel çalışmada bitkisel materyal olarak çocukların gaz sancısında kullanılmak üzere satılan 28 farklı bitki çay örneği 2021 Mart-Mayıs aylarında aktar ve internet sitelerinden temin edilmiştir. Satın alınan örneklerin numaraları, içerikleri ve satın alındıkları yerler Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Örneklerin numaraları, içerikleri ve satın alındıkları yer

Örnek Numarası	İçerik	Alındığı Yer	Örnek Numarası	İçerik	Alındığı Yer
1	Rezene	Yenimahalle/Ankara	15	Kimyon	Yenimahalle/Ankara
2	Rezene	Yenimahalle/Ankara	16	Kimyon	Çankaya/Ankara
3	Rezene	Yenimahalle/Ankara	17	Kimyon	Yenimahalle/Ankara
4	Rezene	Çankaya/Ankara	18	Rezeneli Karışık Bitki Çayı	İnternet, İlkadım/Samsun
5	Rezene	Yenimahalle/Ankara	19	Rezene-Anason	İnternet, Çankaya/Ankara
6	Papatya	Yenimahalle/Ankara	20	Rezeneli Bitki Çayı	İnternet, Antalya
7	Papatya	Yenimahalle/Ankara	21	Rezene-Anason	İnternet, Adana
8	Papatya	Yenimahalle/Ankara	22	Rezeneli Karışık Bitki Çayı	İnternet, Ankara
9	Papatya	Çankaya/Ankara	23	Rezene-Anason	İnternet, Konak/İzmir
10	Anason	Çankaya/Ankara	24	Karışık Bitki Çayı	İnternet, Silvan/Diyarbakır
11	Anason	Yenimahalle/Ankara	25	Karışık Bitki Çayı	İnternet, Yenişehir/Bursa
12	Anason	Yenimahalle/Ankara	26	Anason	Yenimahalle/Ankara
13	Dereotu	Yenimahalle/Ankara	27	Rezene-Anason	Yenimahalle/Ankara
14	Dereotu	Yenimahalle/Ankara	28	Karışık Bitki Çayı	İnternet, Yenişehir/Bursa

3.2.2. Temin edilen örneklerin görüntüleri

Aşağıda temin edilen 28 örneğin görüntüleri verilmiştir (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4).



Şekil 3.1. 1-8 numaralı örnekler



Şekil 3.2. 8-16 numaralı örnekler



Şekil 3.3.17-23 numaralı örnekler



Şekil 3.4. 24-28 numaralı örnekler

3.2.3. Örneklerin hazırlanması ve SPE

Paket çay örnekleri haricindeki örnekler havanda havaneli yardımıyla ezilmiştir. Tüm numuneler ekstre edildikten sonra BfR-PA-Tea-2.0/2014 yöntem protokülü üzerinde modifikasyonlar yapılarak ve bir vakum odası kullanılarak katı faz ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir (BfR, 2014). Numuneler 20 ml 0,05 M H₂SO₄ (Birpa®) çözeltisi ile ekstre edilmiş, ultrasonik banyoda 15 dakika bekledikten sonra 10 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüj edilerek üst faz temiz bir tüpe alınmıştır. Kalan kısma yeniden 20 ml 0,05 M H₂SO₄ çözeltisi eklenerek aynı işlemler ikinci kez tekrarlanmış ve santrifüj sonrası üst fazlar birleştirilmiştir. Birleştirilen üst faz kısımları süzildikten sonra 0,5-1 ml, %6,4 sulu amonyak çözeltisi ilave edilerek nötralize ekstre elde edilmiş ve SPE'ye hazır hale getirilmiştir.

SPE aşağıda gösterilen basamaklardan oluşmuştur.

Şartlandırma basamağı 1: 5 ml metanol (İsolab Chemicals®)

Şartlandırma basamağı 2: 5 ml su

Numune yükleme: 10 ml nötralize ekstre

Yıkama basamağı: 2x5 ml su

SPE kartuşlarının kurutulması: 5 dakika vakum odası kullanılarak kurutma

PA elüsyon basamağı: 2x5 ml %2,5 amonyaklı metanol çözeltisi

Elde edilen matriksler LC-QTOF-MS analizi öncesinde 1:1 oranında seyreltilmiştir.

3.2.4. Standart PA'nın hazırlanması ve LC-QTOF-MS ile ekstrelerde PA kontaminasyon tayini

Standart PA olarak intermedin (Phytolab®, 10285-06-0), likopsamin (Phytolab®, 10285-07-1), europin (Phytolab®, 570-19-4), retrorsin (Phytolab®, 480-54-6), senesifilin (Phytolab®, 480-81-9), ekimidin (Phytolab®, 520-68-3), lasiokarpin (Phytolab®, 303-34-4), erusifilin (Phytolab®, 40158-95-0), heliotrin (Phytolab®, 303-33-3), senesivernin (Phytolab®, 72755-25-0), jakobin (Phytolab®, 6870-67-3), monokrotalin (Phytolab®, 315-22-0), senesionin (Phytolab®, 130-01-8), senkirkin (Phytolab®, 2318-18-5), trikodesmin (Phytolab®, 548-90-3) kullanılmıştır. Standartların seyreltilmesinde asetonitril (Carlo Erba®) kullanılmıştır.

Analiz parametreleri

Analizler Agilent 1260 serisi HPLC sistemi ve bu sisteme bağlı Agilent 6550 iFunnel Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometre cihazında yapılmıştır (Agilent Technologies, Inc., CA, USA). MS sistemi çift spreylili Agilent Jet Stream Elektrosprey iyonlaşma tekniğinde kullanılmış ve pozitif modda analizler yapılmıştır. MS çalışma modu 2 GHz Extended Dynamic Range. Kromatografik ayırım için Agilent TC C-18 (4,6 mm x 150 mm x 5 µm) kolon kullanılmıştır. Analiz ve veri değerlendirmelerde Agilent MassHunter Yazılım B06.00 ve Metlin Metabolit veritabanı kullanılmıştır. HPLC ve MS parametreleri çizelge 3.2’de detaylandırılmıştır.

Çizelge 3.2. HPLC ve MS parametreleri

Kolon	Agilent TC C-18 4,6 mm x 150 mm x 5 µm
Kolon Fırını	30°C
Enjeksiyon hacmi	10 µl
Analiz süresi	45 min.
Mobil Faz A	10 mM amonyum asetat
Mobil Faz B	Metanol
Akış	0,6 ml/dk
Akış programı	0 dk- %10 B
	2 dk- %10 B
	3 dk- %20 B
	6 dk-%20 B
	22 dk- %70 B
	26.5 dk- %90 B
	33 dk- %90 B
	33,1 dk- %10 B
İyonlaşma modu	Pozitif
Kurutucu gaz sıcaklığı	200 °C
Kurutucu gaz akış, N₂	14 L/dk
Nebulizer	40 psi
Sheath gaz sıcaklığı	350 °C
Sheat gaz akış, N₂	11 L/dk
Kapiler Voltaj	1500 V
Nozzle Voltaj	1000 V
Kütle okuma aralığı	40-1700 amu
Referans iyonlar	922,0098



4. BULGULAR

4.1. Anket Bulguları

Çalışmaya çocukları için Genel Pediatri Polikliniği ve Sosyal Pediatri Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvurmuş olan toplam 124 kişi katılmıştır. Katılımcıların %81,5'ini (n=101) anneler, %18,5'ini (n=23) babalar oluşturmuştur. Ebeveynlerin yaş grupları incelendiğinde en çok 18-30 yaş aralığındaki ebeveynlerin (%59,7, n=74) anket katılımcısı olduğu görülmüştür. Bunu %39,5 (n=49) ile 31-44 yaş aralığı takip etmiştir ve en az katılımcı (%0,8, n=1) 45 yaş ve üzeri grupta görülmüştür.

Çalışmaya katılan ebeveynlerin eğitim düzeyleri incelendiğinde, en fazla katılım %54,0 (n=67) ile üniversite/yüksekokul mezunu grup olmuştur. Bunu sırasıyla lise mezunu (%27,4), ortaokul mezunu (%12,9) ve ilkokul mezunu (%5,6) izlemiştir.

Genel Pediatri Polikliniği ve Sosyal Pediatri Polikliniği için kaydı yapılan hastaların cinsiyetleri incelendiğinde %51,6'sının kız ve %48,4'ünün erkek olduğu görülmüştür.

Çocuklarına gaz sancısında bitkisel ürün kullandıranların oranı %31,5'dir (n=39). Yakınlık derecesi ile çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma arasındaki ilişki Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Gaz sancısında bitkisel ürün kullananların %84,6'sı annelerden, %15,4'ü babalardan oluşmaktadır.

Çizelge 4.1. Yakınlık derecesi ile çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma arasındaki ilişki

Yakınlık derecesi	Gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullananlar		Gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullanmayanlar		p Değeri
	n (sayı)	%	n (sayı)	%	
Anne	33	32,7	68	67,3	0,539
Baba	6	26,1	17	73,9	
Toplam	39	31,5	85	68,5	

Çalışmada 18-30 yaş grubunda yer alan katılımcıların %33,8'i çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandığını bildirmiştir. 31-44 yaş grubunun %73,5'i çocuklarına

bitkisel ürün kullanmamıştır. Yaş dağılımına göre çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma bilgisi Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Yaş dağılımına göre çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma bilgisi

Yaş Dağılımı	Gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullananlar		Gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullanmayanlar	
	n (sayı)	%	n (sayı)	%
18-30	25	33,8	49	66,2
31-44	13	26,5	36	73,5
45 ve üzeri	1	100,0	-	-
Toplam	39	31,5	85	68,5

Çalışmada, ilkokul mezunlarının %42,9’u çocuklarına gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırırken, bu durumun lise mezunlarında %38,2 olduğu görülmüştür. Eğitim düzeyine göre çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma bilgisi Çizelge 4.3’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çizelge 4.3. Eğitim düzeyine göre çocuklara gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullandırma bilgisi

Eğitim Düzeyi	Gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullananlar		Gaz sancısında bitkisel içerikli ürün kullanmayanlar	
	n (sayı)	%	n (sayı)	%
İlkokul mezunu	3	42,9	4	57,1
Ortaokul mezunu	6	37,5	10	62,5
Lise mezunu	13	38,2	21	61,8
Üniversite/Yüksekokul mezunu	17	25,4	50	74,6
Toplam	39	31,5	85	68,5

Gaz sancısında bitkisel ürün kullanan çocuklar incelendiğinde bunların %51,3’ünün erkek %48,7’sinin kız çocuğu olduğu görülmüştür. Ebeveynlerin çocuklarına gaz sancısında hangi bitkisel ürünü kullandığı sorulduğunda %51,3 ile ilk sırada “**rezene**” yer almıştır. Çocukların gaz sancısında kimyon %7,7 oranında tercih edilmiştir. Çocuklara gaz sancısında kullanılan bitki ve droglar Çizelge 4.4’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Çocuklara gaz sancısında kullanılan bitki ve droglar

Gaz sancısında kullanılan bitki ve droglar	% Kullanım
Rezene	51,3
Kimyon	7,7
Papatya	2,6
Anason	2,6
Dereotu	2,6
Elma yağı	2,6
Diğer (Zeytinyağı vb.)	30,8
Toplam	100

Ebeveynlere “Bebeğinize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdaysınız, bu bitkisel ürün hangi formdadır?” sorusu sorulmuş ve bitkisel ürün kullandıranların %64,1’i “bitkisel çay veya bitki kısımları” cevabını vermiştir. Bu cevabı, %20,5 oranı ile “bitkisel içerikli damlalar” izlemiştir. Pediatri hastalarında gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünleri nereden aldıkları araştırılmıştır. Gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünler katılımcıların %59’u tarafından aktar, baharat dükkanlarından alınmıştır. Eczanelerden satın alanların oranı %35,9 olarak tespit edilmiştir. Gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin, katılımcıların %2,6’sı tarafından marketten, %2,6’sı tarafından da internet, televizyon, gazete vb. medya araçlarından satın alındığı görülmüştür. İlkokul mezunlarının %66,7’si, lise mezunlarının %61,5’i, üniversite/yüksekokul mezunlarının %58,8’i ve ortaokul mezunlarının %50’si çocuklarına kullandıkları bitkisel ürünleri aktardan almıştır. Katılımcıların eğitim durumuna göre gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin satın alındığı yer Çizelge 4.5’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Katılımcıların eğitim durumuna göre gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin satın alındığı yerler

Ürünün satın alındığı yer	Eğitim düzeyi				Toplam
	İlkokul mezunu (%)	Ortaokul mezunu (%)	Lise mezunu (%)	Üniversite/Yüksekokul mezunu (%)	
Aktar	66,7	50,0	61,5	58,8	59,0
Eczane	33,1	33,3	30,8	41,2	35,9
Market	-	16,7	-	-	2,6
İnternet, Tv, gazete	-	-	7,7	-	2,6

Pediatric hastalarının gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin aileler tarafından çocuklara uygulama yolu araştırıldığında ise katılımcıların büyük çoğunluğunun (%97,4) ürünleri dahilen, %2,6'sının ise haricen kullandığı belirlenmiştir.

Bu bitkisel ürünleri, pediatri hastalarının %48,7'sinin haftada 1-2 gün, %30,8'inin haftada 5-7 gün, %20,5'inin haftada 3-4 gün kullandıkları görülmüştür. Erkek hastaların %60'ı, kız hastaların ise %36,8'i gaz sancısında bitkisel ürünleri haftada 1-2 gün boyunca kullanmıştır. Pediatric hasta cinsiyetine göre gaz sancısında bitkisel ürün kullanma sıklığı Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Hasta cinsiyetine göre gaz sancısında bitkisel ürün kullanma sıklığı

Kullanma sıklığı	Cinsiyet		Toplam
	Erkek (%)	Kız (%)	
Haftada 1-2 gün	60,0	36,8	48,7
Haftada 5-7 gün	30,0	31,6	30,8
Haftada 3-4 gün	10,0	31,6	20,5

Ebeveynlere; “gaz sancısında kullandıkları bitkisel ürün hakkında ne düşündükleri?” sorulmuştur. Buna göre ebeveynlerin %82,1'i fayda gördüğünü belirtirken, %17,9'u fikir beyan etmemiştir. Zarar/yan etki gördüğünü bildiren hiçbir katılımcı olmamıştır.

Pediatric hastalarının gaz sancısında kullanılan bitkisel ürün için kime danıştıkları da incelenmiştir. Buna göre anne ve babaların %38,5'inin doktora danıştığı ve %33,3'ünün

bitkisel ürünü daha önceki bilgileriyle kullandıkları belirlenmiştir. Çocuklara gaz sancısında kullandırılan bitkisel ürün için danışılan kaynaklar Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. Çocuklara gaz sancısında kullandırılan bitkisel ürün için danışılan kaynak

Danışılan kişi	%
Doktor	38,5
Kendi bilgisi	33,3
Eczacı	10,3
Komşu, arkadaş ve aile bireyleri	7,7
Tv, internet, gazete vb.	7,7
Aktar, baharatçı	2,6
Toplam	100

Ayrıca anne ve babaların bitkisel ürünleri kullanırken danıştıkları kişiler ayrıntılı olarak incelenmiştir. Buna göre doktora danışanların %86,7’sini anne; Tv, internet, gazete vb. yayın organlarından bilgi öğrenenlerin %66,7’sini babalar oluşturmuştur. Yakınlık derecesine göre gaz sancısında kullandırılan bitkisel ürün için danışılan kaynak Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Yakınlık derecesine göre gaz sancısında kullandırılan bitkisel ürün için danışılan kaynak

Danışılan kaynak	Yakınlık derecesi		P değeri
	Anne (n; %)	Baba (n; %)	
Doktor	13; 86,7	2; 13,3	>0,05
Kendi bilgisi	12; 92,3	1; 7,7	
Eczacı	3; 75,0	1; 25,0	
Komşu, arkadaş ve aile bireyleri	3; 100,0	-; 0,0	
Tv, internet, gazete vb.	1; 33,3	2; 66,7	
Aktar, baharatçı	1; 100,0	-; 0,0	
Toplam	33; 84,6	6; 15,4	

Ebeveynlerin çocuklarına gaz sancısında kullandırdıkları bitkisel ürünü tercih etme sebepleri sorulduğunda, ilk sırada (%41) ‘‘Bitkisel ürünler doğru kullanıldığında yararlıdır’’ cevabı

yer almıştır. Katılımcıların %35,9'u bitkisel ürünleri doğal ve zararsız olduğu düşüncesiyle, %20,5'i bitkisel ürünlerin kimyasal ilaç kullanımını azalttığı düşüncesiyle tercih ettiklerini ifade etmiştir. Bitkisel ürünlere ulaşım kolay ve ucuz olduğu için tercih edenler, katılımcıların %2,6'sını oluşturmuştur. Ayrıca katılımcıların eğitim durumuna göre bitkisel ürün tercih etme nedenleri incelendiğinde ilkokul mezunlarının %66,7'si ve üniversite/yüksekokul mezunlarının %47,1'i bitkisel ürünlerin doğru kullanıldığında yararlı olduğunu düşündükleri için tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Üniversite/yüksekokul mezunlarının %41,2'si bitkisel ürünleri doğal ve zararsız olarak düşündükleri için tercih etmiştir. Lise mezunlarının %38,5'i ise bitkisel ürünlerin kimyasal ilaç kullanımını azalttığını düşünerek kullandıklarını ifade etmişlerdir. Katılımcıların eğitim durumuna göre gaz sancısında bitkisel ürün tercih etme nedeni ayrıntılı olarak Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Katılımcıların eğitim durumuna göre gaz sancısında bitkisel ürün tercih etme nedeni

Tercih etme nedeni	Eğitim düzeyi				Toplam
	İlkokul mezunu (%)	Ortaokul mezunu (%)	Lise mezunu (%)	Üniversite/Yüksekokul mezunu (%)	
Bitkisel ürünler doğru kullanıldığında yararlıdır	66,7	33,3	30,8	47,1	41,0
Bitkisel ürünler doğal ve zararsızdır	33,3	33,3	30,8	41,2	35,9
Bitkisel ürünler kimyasal ilaç kullanımını azaltır	-	16,7	38,5	11,8	20,5
Bitkisel ürünlere ulaşım kolay ve ucuzdur	-	16,7	-	-	2,6

4.2. Morfolojik Analiz Bulguları

Satın alınan 4 örneğin (örnek 6-9) ambalajı üzerinde papatya yazdığı ve çiçeklerinin teşhis edilebilecek durumda olmaları sebebiyle bu örneklerde morfolojik incelemeler yapılmıştır. Analiz edilen bitkisel çay paketlerinin bir kısmında papatya olarak satılan bitkiler olduğu görüldüğü, bu bitkilerin *M. recutita* (tıbbi papatya) olup olmadığının belirlenmesi amacıyla çiçeğin boyuna kesitinde kapitulunun içinin boş veya dolu olup olmadığı tespit edilmiştir. Tıbbi papatyada, Resim 4.1’de de görüldüğü üzere kapitulunun konik ve içinin boş olması gerekmektedir.



Resim 4.1. *M. recutita* kapitulunun boyuna kesiti

Kaynak:

<https://www.google.com.tr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.nazimtanrikulu.com%2FFileUpload%2Fks122627%2FFile%2Fmatrcaria.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.nazimtanrikulu.com%2F%3Fpnum%3D9%26pt%3DMay&tbid=XollgyeFd7pqNM&vet=12ahUKEwjWsLbw0KPzAhXGNuwKHSnSAHwQMygAegQIARAR..i&docid=CqsJHY8aRITL-M&w=450&h=300&q=matricaria%20recutita%20receptaculum&ved=2ahUKEwjWsLbw0KPzAhXGNuwKHSnSAHwQMygAegQIARAR>



Resim 4.2. 6 numaralı örneğin kapitulunun boyuna kesiti



Resim 4.3. 7 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti



Resim 4.4. 8 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti

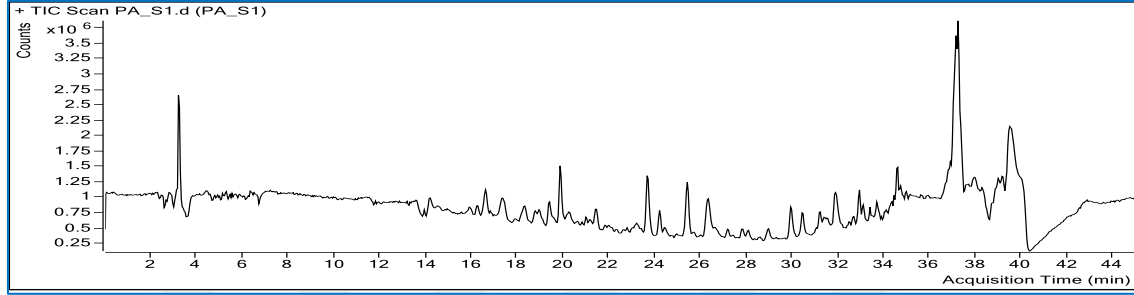


Resim 4.5. 9 numaralı örneğin kapitulumunun boyuna kesiti

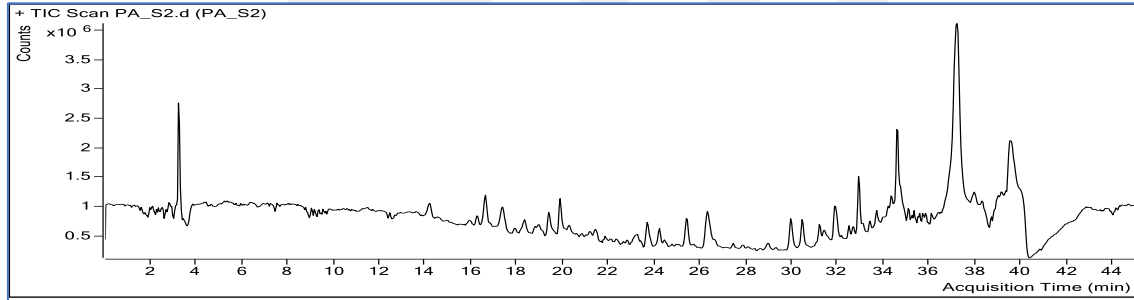
4 örnekte (örnek 6-9) yapılan morfolojik analiz sonucunda çocuklarda gaz sancısı için önerilen ve papatya çayı olarak satılan örneklerdeki bitkilerin *M. recutita* olmadığı tespit edilmiştir (Resim 4.2-4.5).

4.3. LC- QTOF MS Bulguları

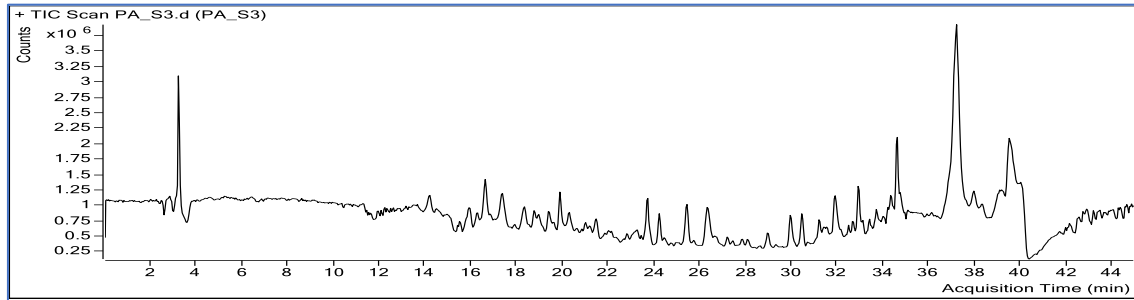
Satın alınan örneklerin SPE işleminden sonra PA kontaminasyon tayininde LC- QTOF MS analizi yapılmış ve PA içeriği tespit edilen örneklerle ait kromatogram görüntüleri Şekil 4.1- 4.21’de gösterilmiştir. Şekil 4.22’de standart PA karışımına ait toplam iyon kromatogramı ve Şekil 4.23’te standart PA karışımına ait ekstrakte iyon kromatogramı verilmiştir.



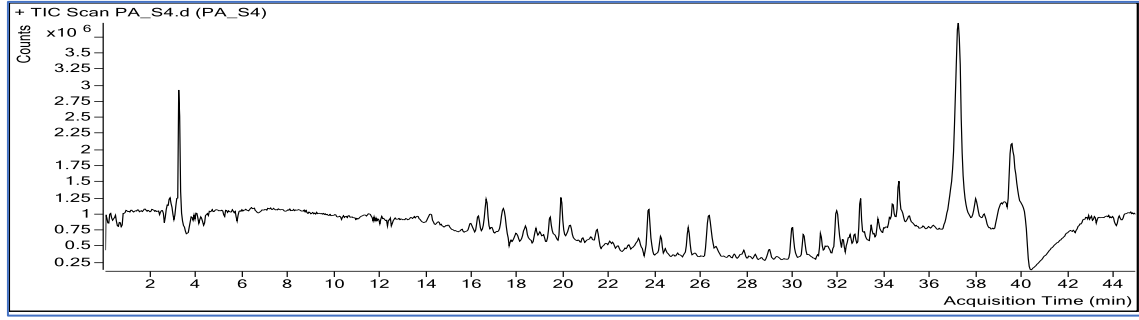
Şekil 4.1. Örnek 1’e ait MS toplam iyon kromatogramı



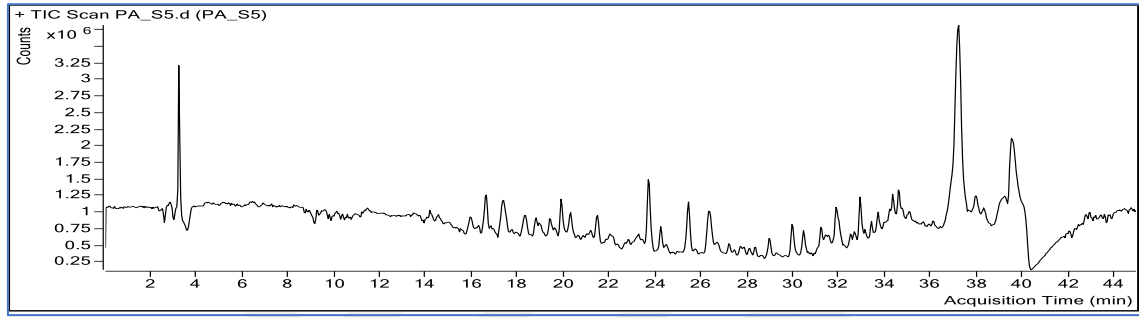
Şekil 4.2. Örnek 2’ye ait MS toplam iyon kromatogramı



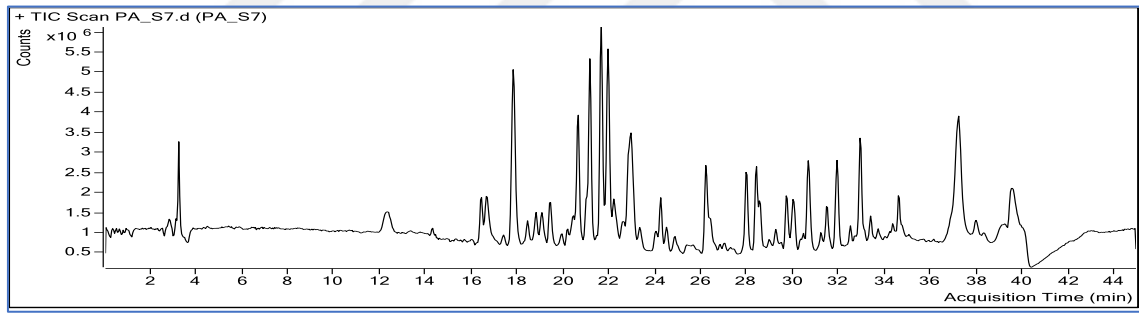
Şekil 4.3. Örnek 3’e ait MS toplam iyon kromatogramı



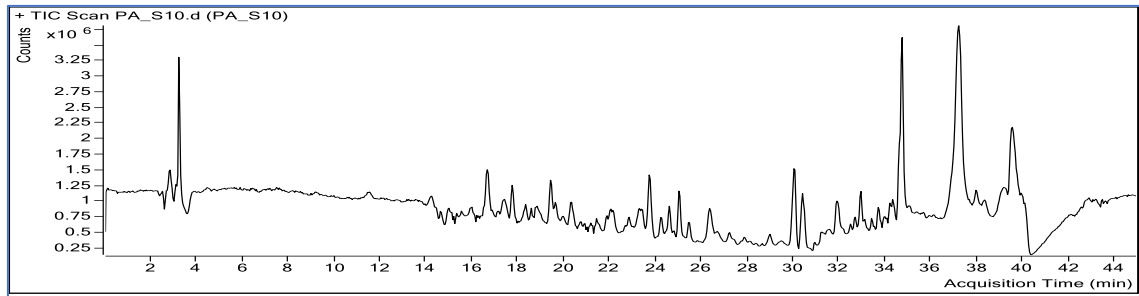
Şekil 4.4. Örnek 4'e ait MS toplam iyon kromatogramı



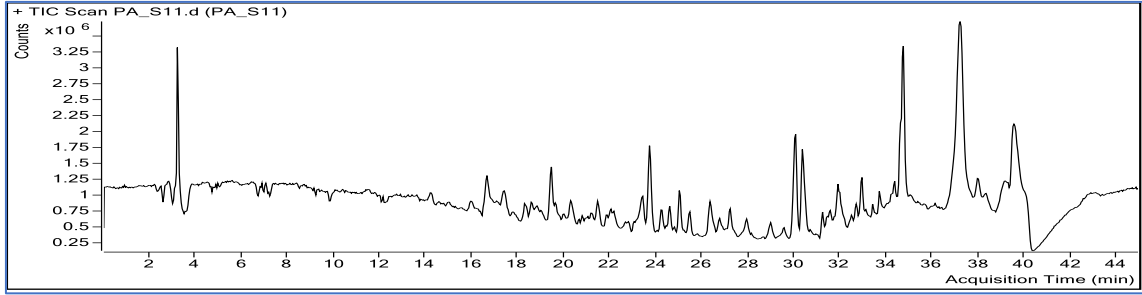
Şekil 4.5. Örnek 5'e ait MS toplam iyon kromatogramı



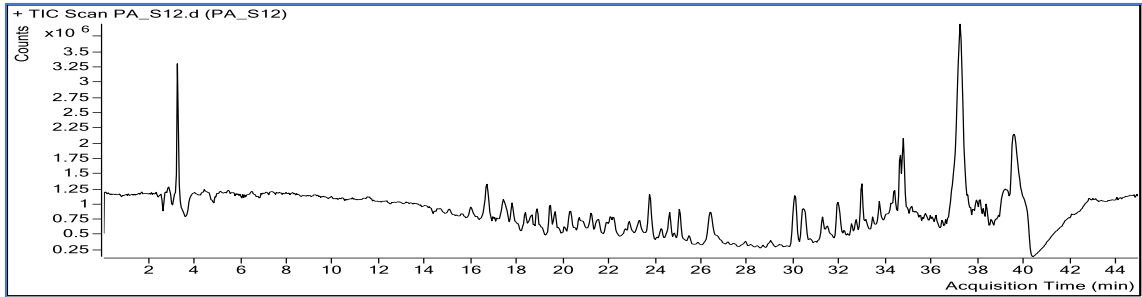
Şekil 4.6. Örnek 7'ye ait MS toplam iyon kromatogramı



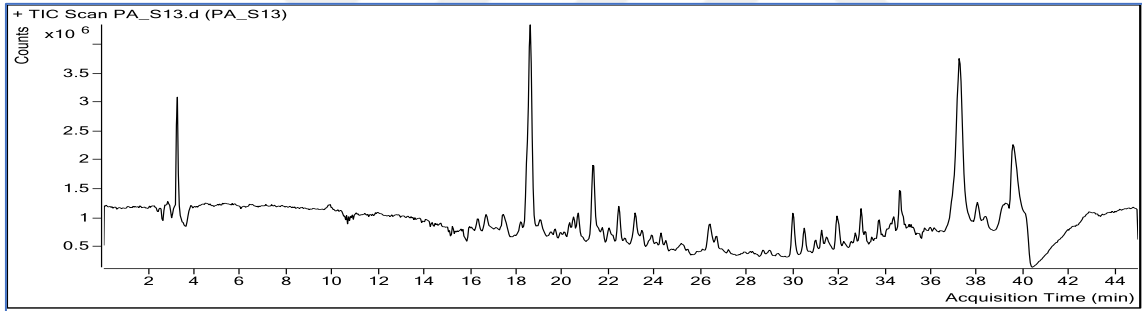
Şekil 4.7. Örnek 10'a ait MS toplam iyon kromatogramı



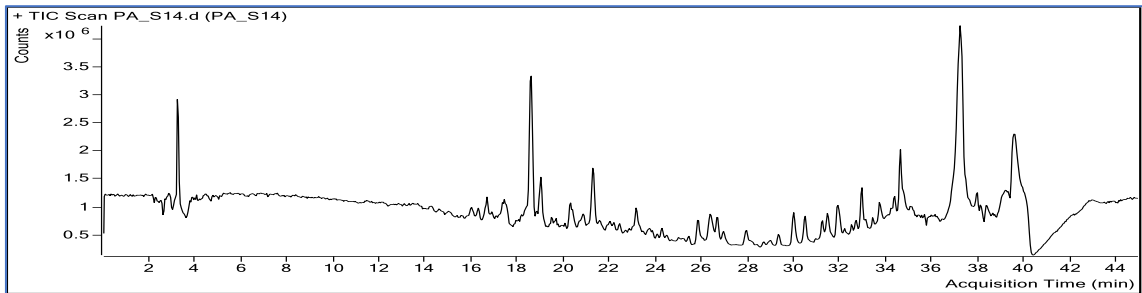
Şekil 4.8. Örnek 11'e ait MS toplam iyon kromatogramı



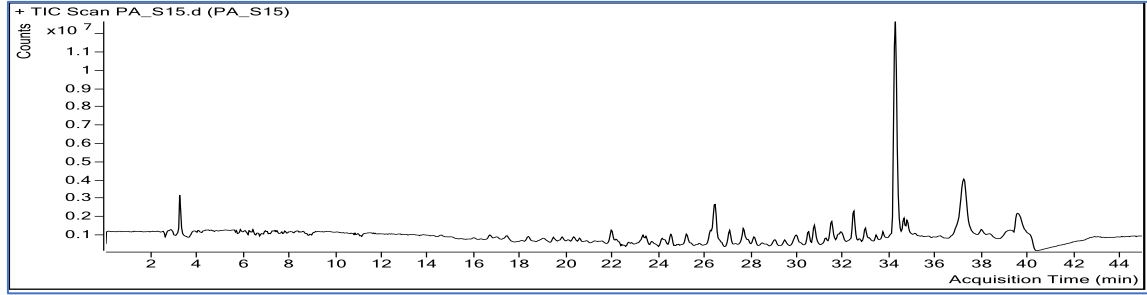
Şekil 4.9. Örnek 12'ye ait MS toplam iyon kromatogramı



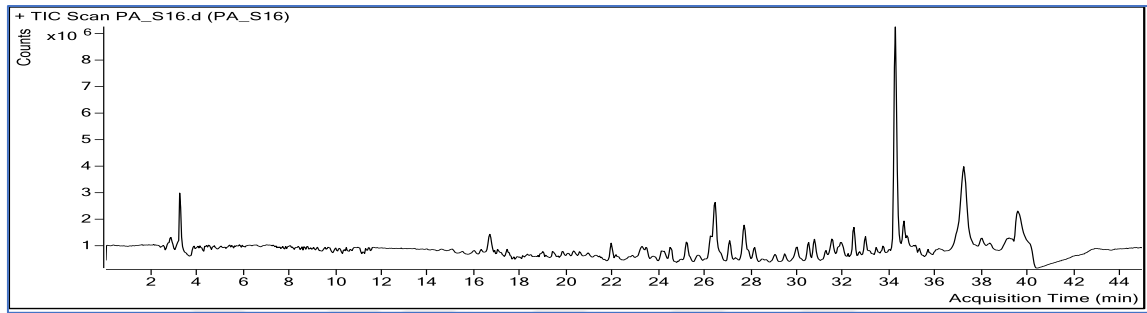
Şekil 4.10. Örnek 13'e ait MS toplam iyon kromatogramı



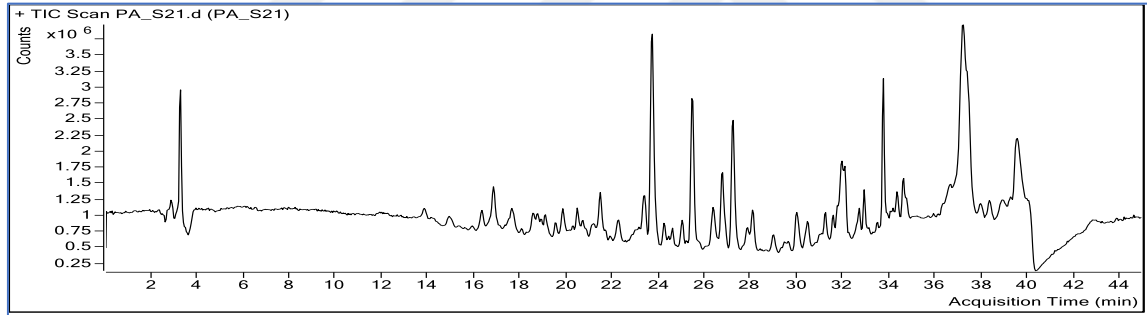
Şekil 4.11. Örnek 14'e ait MS toplam iyon kromatogramı



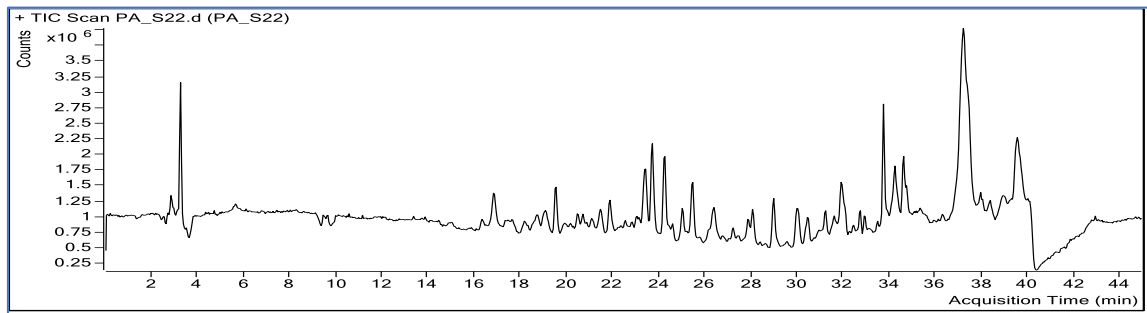
Şekil 4.12. Örnek 15'e ait MS toplam iyon kromatogramı



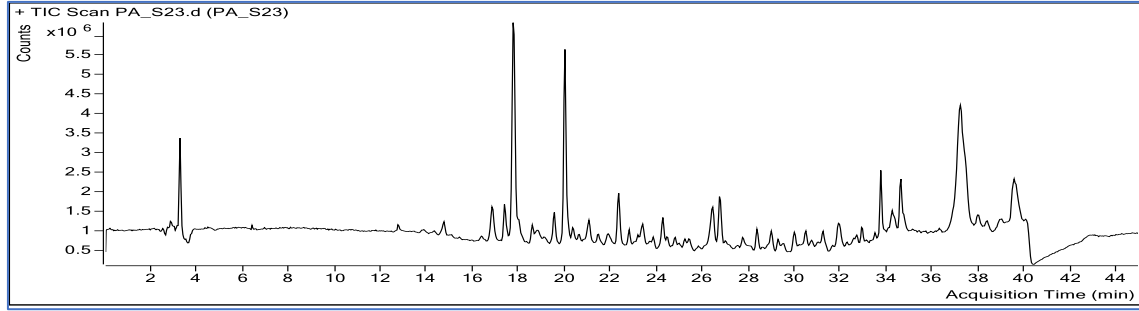
Şekil 4.13. Örnek 16'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



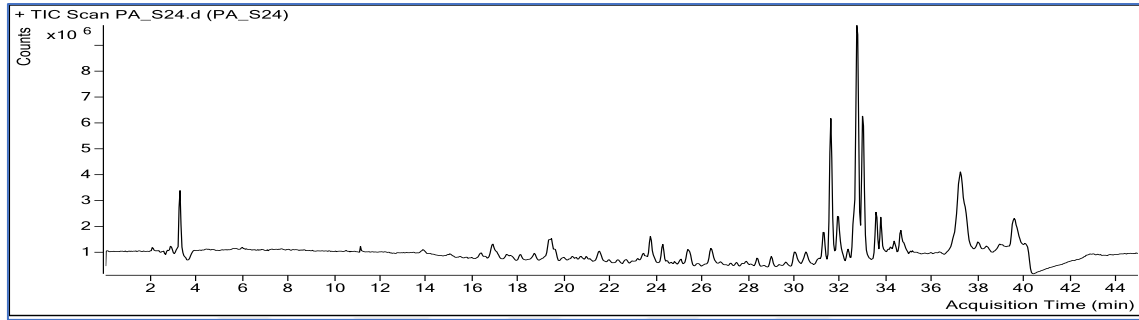
Şekil 4.14. Örnek 21'e ait MS toplam iyon kromatogramı



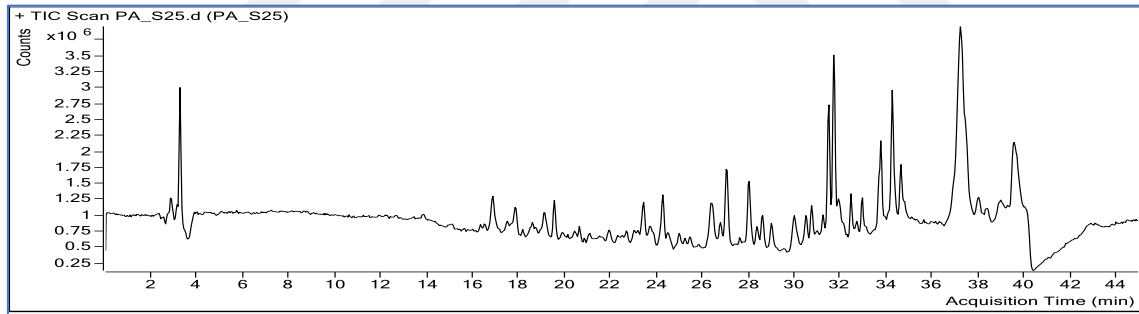
Şekil 4.15. Örnek 22'ye ait MS toplam iyon kromatogramı



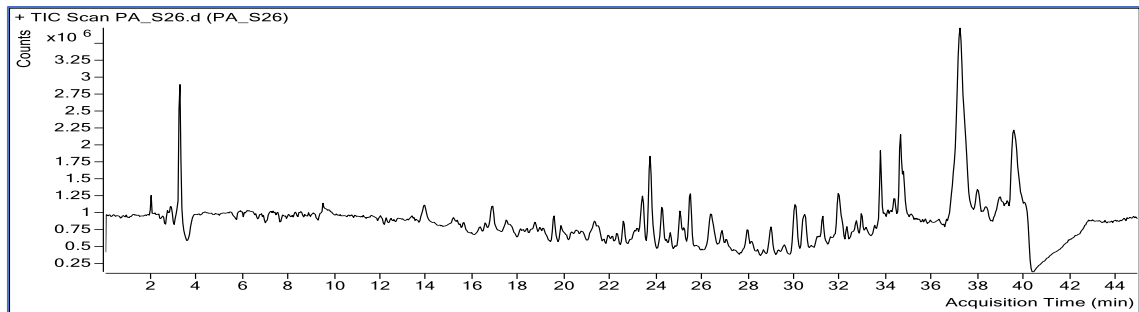
Şekil 4.16. Örnek 23'e ait MS toplam iyon kromatogramı



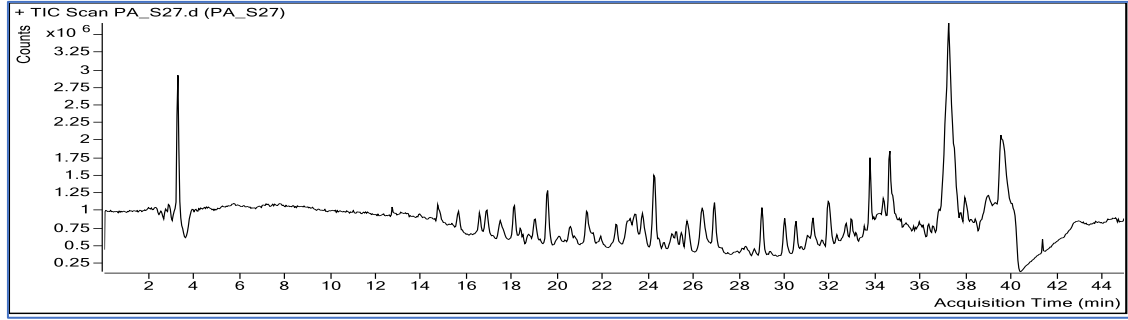
Şekil 4.17. Örnek 24'e ait MS toplam iyon kromatogramı



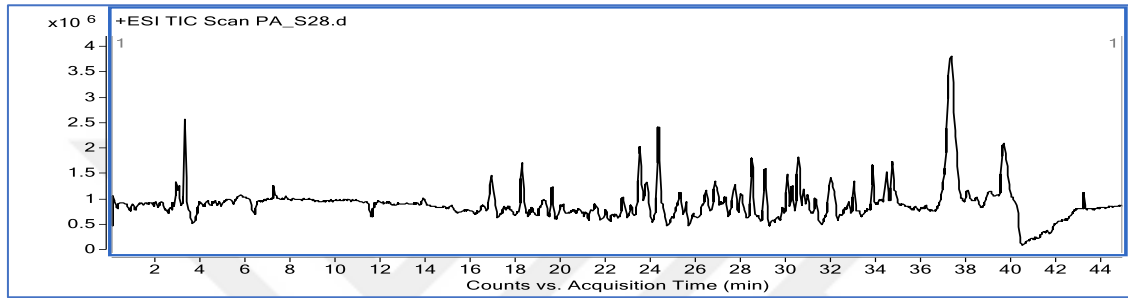
Şekil 4.18. Örnek 25'e ait MS toplam iyon kromatogramı



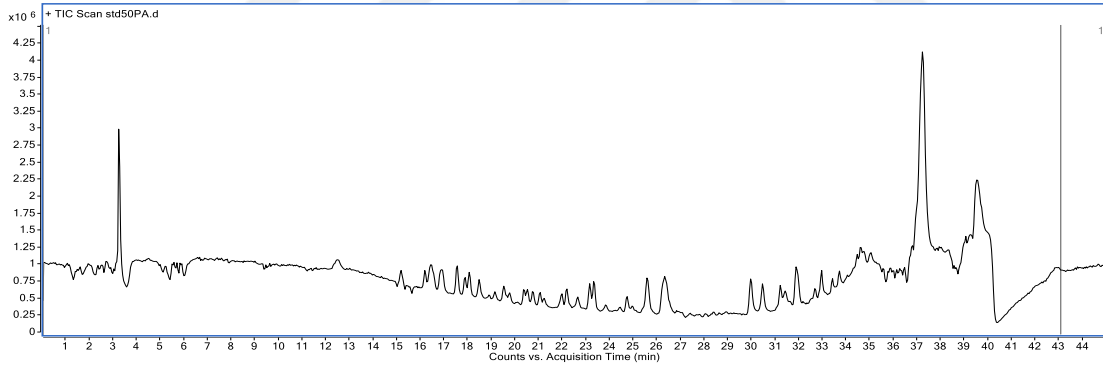
Şekil 4.19. Örnek 26'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



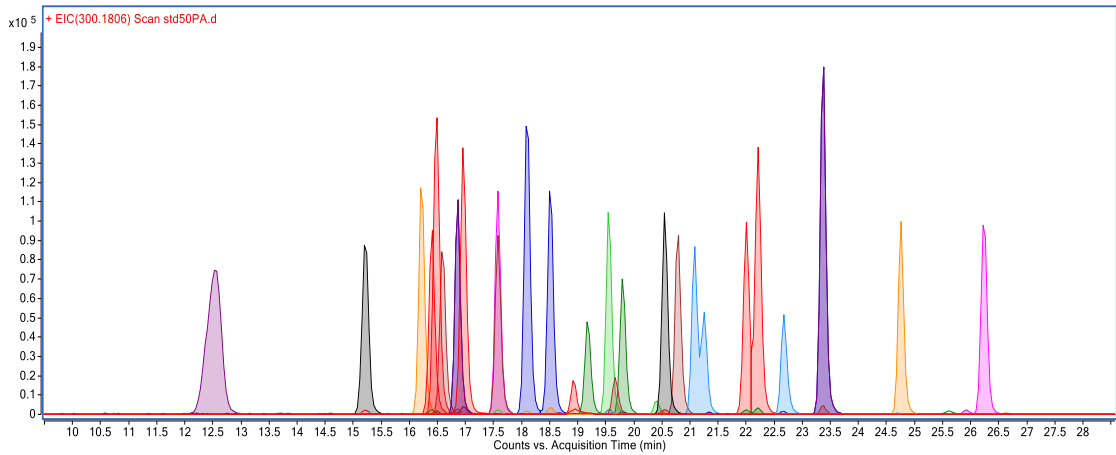
Şekil 4.20. Örnek 27'ye ait MS toplam iyon kromatogramı



Şekil 4.21. Örnek 28'e ait MS toplam iyon kromatogramı



Şekil 4.22. Standart PA karışımına (50 ng/mL) ait toplam iyon kromatogramı



Şekil 4.23. Standart PA karışımına ait ekstrakte iyon kromatogramı

PA'nın retansiyon zamanı (Rt) ve m/z değerleri Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. PA'nın retansiyon zamanı (Rt) ve m/z değerleri

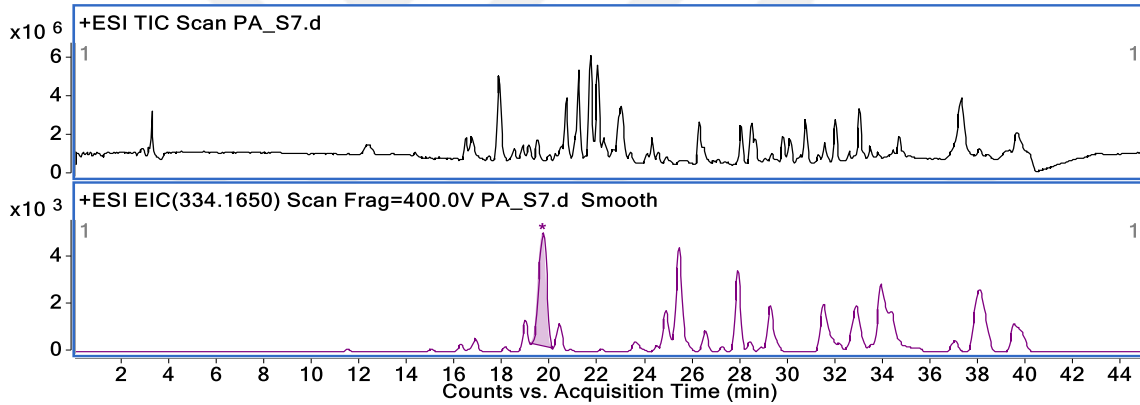
No	Standart madde	Retansiyon zamanı (dk)	m/z
1	Monokrotalin	12,50	326,1598
2	Erusifilin N-oksit	12,55	366,1548
3	Monokrotalin N-oksit	16,20	342,1547
4	İntermedin	16,40	300,1800
5	Jajobin	16,50	352,1762
6	Europin	16,80	330,1913
7	Likopsamin	17,00	300,1801
8	Jajobin N-oksit	17,50	368,1704
9	Erusifilin	17,60	350,1592
10	Europin N-oksit	17,80	346,1860
11	İntermedin N-oksit	18,10	316,1755
12	Likopsamin N-oksit	18,60	316,1756
13	Trikodesmin	19,20	354,1906
14	Senesifilin	19,50	334,1649
15	Heliotrin	19,80	314,1963
16	Senesifilin N-oksit	20,50	350,1605
17	Heliotrin N-oksit	20,80	330,1914
18	Senesionin	21,10	336,1805
19	Senesivernin	21,10	336,1805
20	Senesivernin N-oksit	21,50	352,1750
21	Senesionin N-oksit	22,00	352,1757
22	Retrorsin	22,20	352,1756
23	Ekhimidin	22,60	398,2167
24	Ekhimidin N-oksit	23,00	414,2122
25	Retrorsin N-oksit	23,20	368,1703
26	Senkirkin	23,30	366,1912
27	Lasiokarpin	24,70	412,2330
28	Lasiokarpin N-oksit	26,20	428,2279

Bazı örneklerde europin ve senesifilin tespit edilmiş ve bu PA'ların miktar tayinleri için kalibrasyon denklemleri oluşturulmuştur.

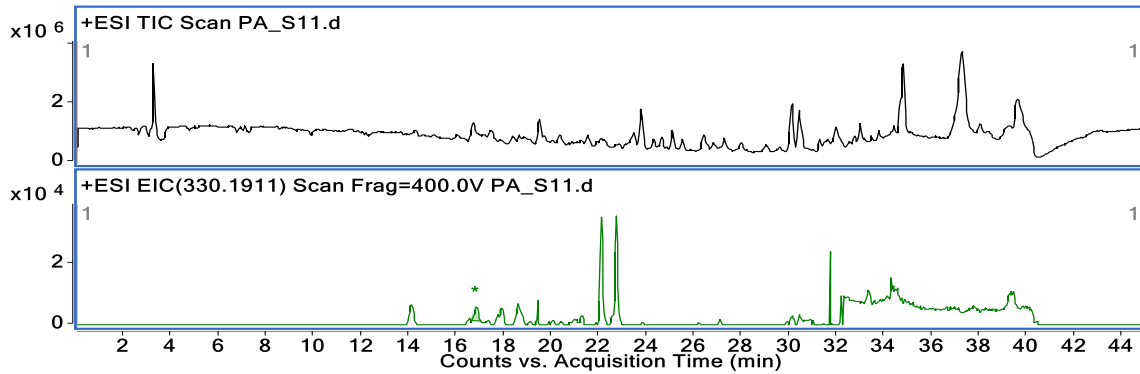
Europine ait kalibrasyon denklemi $y=10756,455371x-843,201333$ ve r^2 değeri 0,995; Senesifiline ait kalibrasyon denklemi ise $y=10390,836976x-134,442865$ ve r^2 değeri 0,998 olarak hesaplanmıştır.

4.4. PA Kontaminasyonunun Miktar Tayini Bulguları

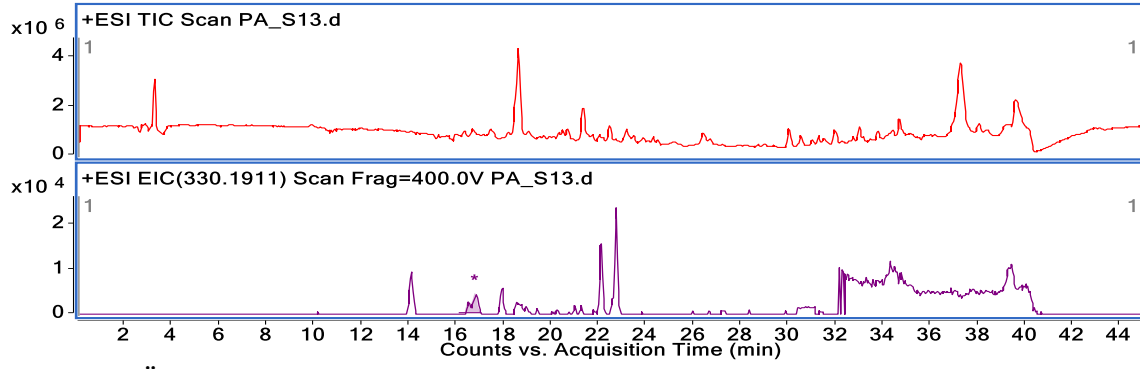
Gaz sancısında kullanılan 21 bitkisel üründe PA olarak europin veya senesifilin tespit edilmiştir. Bazı örneklerin PA sinyallerine ait kromatogramlar Şekil 4.24-Şekil 4.26'da sunulmuştur. Tespit edilen europin ve senesifilin miktar tayinlerine ait bulgular ise Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.24. Örnek 7'ye ait MS toplam iyon kromatogramı, senesifilin sinyalini gösteren ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı



Şekil 4.25. Örnek 11'e ait MS toplam iyon kromatogramı, europin sinyalini gösteren ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı



Şekil 4.26. Örnek 13'e ait MS toplam iyon kromatogramı, europin sinyalini gösteren ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı

Çizelge 4.11. Europin miktar tayini bulguları

Örnek Numarası	Europin (µg/kg)	Örnek Numarası	Europin (µg/kg)	Örnek Numarası	Europin (µg/kg)
1	131,133	11	172,478	21	<LOQ
2	108,886	12	172,983	22	176,235
3	219,441	13	191,330	23	124,761
4	175,635	14	40,715	24	<LOQ
5	213,269	15	328,235	25	115,668
6	<LOQ	16	<LOQ	26	<LOQ
7	<LOQ	17	<LOQ	27	31,163
8	<LOQ	18	<LOQ	28	280,230
9	<LOQ	19	<LOQ		
10	229,667	20	<LOQ		

Çizelge 4.12. Senesifilin miktar tayini bulguları

Örnek Numarası	Senesifilin (µg/kg)	Örnek Numarası	Senesifilin (µg/kg)
1	<LOQ	15	<LOQ
2	<LOQ	16	35,363
3	<LOQ	17	<LOQ
4	<LOQ	18	<LOQ
5	<LOQ	19	<LOQ
6	<LOQ	20	<LOQ
7	434,067	21	318,551
8	<LOQ	22	58,911
9	<LOQ	23	<LOQ
10	<LOQ	24	66,005
11	<LOQ	25	62,401
12	<LOQ	26	94,255
13	<LOQ	27	<LOQ
14	<LOQ	28	<LOQ

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda insanlar hastalıklardan korunmak ve hastalıkları tedavi etme amacıyla doğal kaynaklı ürünlere ve bitkilere çok daha fazla yönelmiştir. Bitkisel ürünlere kolay ulaşılabilirlik, bu ürünlerin pahalı olmaması, aynı zamanda insanlar arasında doğal ürünlerin zararlı olmadığı düşüncesi bitkisel ürün kullanımını yaygınlaştırmıştır. Bitkisel ürünlerin yan etkilerinin olmadığı düşüncesi nedeniyle birçok bitkisel ürüne talebin ülkemizde de son zamanlarda oldukça arttığı görülmüştür. İncelenen araştırmalar sonucunda bilhassa bitkisel kaynaklı çayların tıbbi amaçlarla tercih edildiği görülmüştür (Özkan Vardar, Mollahaliloğlu ve Öztaş, 2018).

Bitkisel içerikli ürün kullanımının genellikle sağlık profesyoneli önerisi dışında olması ve bitkisel ürünlerin kalite standartlarına uygun olmayan yerlerde satılması, ürünlerden kaynaklı istenmeyen yan etkilere yol açmaktadır. Ülkemizde çocuklara, aileleri tarafından da bitki ve bitkisel içerikli ürün kullanımı oldukça yaygındır (Bulut, Karakaş ve Deliorman Orhan, 2021; Muslu ve Öztürk, 2008; Kalkan, 2017).

Bülbül ve ark. çocuklarda tıp dışı uygulamalar üzerine yaptıkları bir çalışmada ailelerin çocuklara doğal/bitkisel ürün kullanma oranını %27,2 olarak bulmuştur (Bülbül, Turgut ve Köylüoğlu, 2009).

Türkiye’de bitkisel ürünlerin kullanımının incelendiği diğer bir çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvuran ailelerin bitkisel ürünlere karşı tutumları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan ailelerin %24’ü çocukları için bitkisel ürün kullandığını ifade etmiştir (Bülbül, Aşık ve Bayar Muluk, 2017).

Kronik nörolojik hastalığı olan çocukların aileleri ile yapılan bir anket araştırmasında, katılımcıların %25’i tarafından bitkisel içerikli ürünlerin çocuklara kullanıldığı sonucuna varılmıştır (Çarman ve diğerleri, 2018).

Pediatric hastalarında bitki ve bitkisel içerikli ürün kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi üzerine yapılan başka bir çalışmada, ailelerin %74,4’ü çocukları için bitkisel ürün kullandığını belirtmiştir (Bulut ve diğerleri, 2021). Bahsedilen çalışmaların sonuçlarına göre çocuklarda bitkisel içerikli ürün kullanımının azımsanmayacak oranlarda

olduğu görülmektedir. Çocuklarda bitkisel içerikli ürün kullanım oranlarının çalışmalarda farklı olması ise farklı hasta gruplarından (kronik olan, kronik olmayan vb) kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca diğer bir farklılık; çocuk hastaların farklı bölgelerde yaşaması ve kültürel farklılıklardır. Bulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çocuklarda bitkisel kullanım oranının yüksek çıkması son yıllarda ebeveynlerin bitkisel içerikli ürünlere olan taleplerinin arttığı şeklinde değerlendirilebilir.

Bulut ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada katılımcıların %73,1'ini anneler, %22,6'sını babalar oluşturmuştur (Bulut ve diğerleri, 2021). Gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünleri incelediğimiz bu çalışmada da katılımcıların %81,5'ini anneler, %18,5'ini babalar oluşturmuştur. Bu sonuçlar bize benzer dönemler içerisinde aynı hastaneye başvuran hastaların yakınlık profilinin değişmediğini göstermiştir.

Çocukluklarda gaz sancıları, kabızlık, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem problemlerinin yaygın olduğu bilinmektedir (https://www.who.int/healthinfo/statistics/ChildCOD_method.pdf.; Gürol, Taplak ve Polat, 2019). Gaz sancısı özellikle yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda doğumdan sonraki ilk birkaç ayda en fazla görülen problemlerden birisidir (Gürol ve diğerleri, 2019). Annelerin yeni doğanlara ve bebeklerine gaz sancılarını ve kabızlığı önlemek için anason, papatya ve rezene çayı verdikleri görülmektedir (Bozkaya ve diğerleri, 2008; Gürol ve diğerleri, 2019).

Bülbül ve ark. yaptıkları araştırmada, katılımcıların çocuklarına bitkisel ürün kullandırma durumlarına bakıldığında %30,8 kabızlık, %22,5 öksürük, %14,8 gaz sancısı şikayetleri için bu ürünleri tercih ettikleri görülmüştür (Bülbül ve diğerleri, 2009). Oshikoya ve ark. tarafından Nijerya, Lagos'ta kolikli bebeklerin aileleri üzerinde bir anket çalışması yapılmıştır. Yapılan çalışmada çocukların %51,6'sının kız, %48,4'ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Kolik durumunda bitkisel ürünler ailelerin %51,8'i tarafından kullanılmıştır. Kullanılan bitkiler arasında *Allium asalicum* L. yaprakları, *Syzygium aromaticum* L. tohumları ve *Parinari* spp. tohumları bulunmaktadır (Oshikoya, Senbanjo ve Njokanma, 2009). Gürol ve ark. çocukluk döneminde sık görülen sağlık sorunlarıyla baş etmek için kullanılan bitkisel takviye ürünleri üzerine bir araştırma yapmıştır. Bu araştırmaya göre katılımcıların toplam %28,2'si gaz ağrıları ve sindirim sorunları için çocuklarına bitkisel ürün kullandığını belirtmiştir. Grip ve boğaz ağrısı ile ilgili sorunların tedavisinde annelerin neredeyse tamamı nane limon çayını (%84) kullanırken, öksürük tedavisinde

ıhlamur (%41,7) ve zencefil (%38,9) çayı ön plana çıkmıştır. Gaz ağrısı için kullanılan bitkisel ürünler incelendiğinde ise en çok rezene çayının tercih edildiği görülmüştür. Katılımcıların %77,2'si tarafından rezene çayı çocukların gaz sancısında kullanılmıştır. Ayrıca anneler, rezene çayını kabızlık ve uyku sorunları için kullandığını ifade etmiştir (Gürol ve diğerleri, 2019). Bulut ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çocuklarına bitkisel ürün kullanan katılımcıların büyük bir çoğunluğunun (%72,4) öksürük-boğaz ağrısı için ürün kullandığını, %9,7'sinin ise genel sağlık durumunu destekleme amaçlı kullandığını belirlemişlerdir. Çocuklarına gaz sancısı-karın ağrısı için bitkisel ürün kullandıranlar katılımcıların %8,8'ini oluşturmuştur (Bulut ve diğerleri, 2021).

Tarafımızdan pediatri hastalarında gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin değerlendirildiği bu çalışmada ise ailelerin çocuklarına gaz sancısında bitkisel ürün kullandırma oranının %31,5 olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız Gürol ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerdir. Aynı zamanda aileler tarafından gaz sancısında rezene kullanımı tarafımızca yapılan çalışmada da benzer şekilde en fazla kullanılan bitki olarak tespit edilmiştir. Fakat Bülbül ve ark. yapılan çalışmada bitkisel ürün kullanım oranı tarafımızca yapılan çalışmadan daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni Bülbül ve ark. yaptığı çalışmanın sadece bitkisel ürünleri araştırmadığı diğer geleneksel tedavi yöntemlerini de incelediği ve anket sorularında bunların yer aldığı, dolayısıyla bitkisel ürün uygulama oranının düşük olduğunu düşündürmüştür. Bulut ve ark. tarafından yapılan çalışmada öksürük-boğaz ağrısı için ürün kullanım oranı yüksek bulunurken gaz sancısı-karın ağrısı için bitkisel ürün kullanımının daha düşük olması o çalışmanın aralık ve şubat aylarında yapılması dolayısıyla o dönemde çocukların üst solunum yolu rahatsızlıklarını geçirmelerinin daha olası olduğunu ve bu sebeple öksürük-boğaz ağrısında bitkisel ürün kullanımının fazla olduğunu akla getirmiştir. Oshikoya ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise rezeneden farklı bitkilerin kullanılması, yapılan çalışmaların farklı ülke ve bölgelerde olması nedeniyle kullanılan yerel bitki çeşitliliğinin farklı olması nedenini akla getirmiştir.

Bülbül ve ark. yaptığı çalışmada çocuklarda bitkisel ürünlerin anneler (%31,1), arkadaşlar (%21,9) ve doktorlar (%6,5) tarafından önerilerek kullanıldığı görülmüştür (Bülbül ve diğerleri, 2009). Topaloğlu ve ark. tarafından ebeveynlerin çocuklarında üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde ilaç dışı uygulamalarda bilgi kaynakları arasında akrabalar (%35,4), aile üyeleri (%34), hekimler (%11), televizyon ve radyo (%9,6), hemşire vb. sağlık çalışanları (%2,9), arkadaş (%1,9), internet (%1,4) ve eczaneler (%0,5) bulunmaktadır

(Topaloğlu, Yıldırım, Tekin, Uludağ ve Özgen, 2013). Çarman ve ark. tarafından ailelerin bilgi kaynakları araştırıldığında bitkisel içerikli ürün kullanım bilgisine komşularından ya da diğer hasta yakınlarından ulaşıldığı görülmüştür (Çarman ve diğerleri, 2018).

Gaspero ve ark. tarafından Gauteng'de (Güney Afrika Cumhuriyeti) kolikli bebekler için tamamlayıcı tıbbın etkinliği araştırılmıştır. Araştırmada katılımcıların çoğu (%68,4) infantil kolikte tamamlayıcı ürün kullanırken, bir tamamlayıcı tıp uzmanına danışmıştır. Katılımcıların birden fazla tercih yapabildiği bu araştırmada en yaygın kullanılan ürünlerin homeopatik ilaçlar (%58,6), probiyotikler (%46,7), bitkisel ilaçlar (%44,1), bitkisel çaylar (%34,9), vitamin ve mineraller (%21,7) olduğu tespit edilmiştir. Infantil kolik için en sık kullanılan tamamlayıcı ürünlerin, homeopatik ilaçlar, probiyotikler ve tezgah üstü bitkisel ilaçlar olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (Di Gaspero, Razlog, Patel ve Pellow, 2019). Gürol ve ark. tarafından çocuklara kullanılan bitkisel takviye ürünlerinin hangi kaynaktan öğrenildiğinin araştırıldığı bir çalışmada, ilk sırada aile üyesi/yakın akrabalar (%50) yer alırken bunu komşu ve internet seçeneği takip etmiştir (sırasıyla %25,7 ve 24,3) (Gürol ve diğerleri, 2019). Bulut ve ark. tarafından yapılan araştırmada çocuklara bitkisel içerikli ürün kullanırken kime danışıldığı araştırıldığında katılımcıların %22,6'sı doktora, %14,6'sının eczacıya, %13,2'sinin komşu, arkadaş, akraba ve aile büyüklerine ve %5,6'sının ise aktar ve baharatçıya danıştığı görülmüştür (Bulut ve diğerleri, 2021). Tarafımızca gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin değerlendirildiği çalışmada da diğer çalışmalarla tutarlı olarak çocukların gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünler için komşular arkadaşlar, akrabalar, aile üyeleri, sosyal medya araçları ve doktorlara danışıldığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin değerlendirildiği çalışmada, ailelerin doktorlara ve eczacılara danışma oranlarının yüksek olması dikkat çekicidir. Bu durum çalışmaya katılan ailelerin en fazla (%54) oranda üniversite/yüksekokul mezunu gruptan oluştuğu dolayısıyla eğitim düzeyinin yüksek olduğu için çocuklara gaz sancısında kullandıracakları bitkisel ürünlerde ailelerin bir sağlık profesyonellerine danışmak istediklerini düşündürmüştür.

Bulut ve ark. tarafından katılımcıların çocuklarına bitkisel içerikli ürünü kullandırma nedeni araştırıldığında, katılımcıların %46,3'ü bitkileri, bitkisel ürünleri doğal ve zararsız olduğunu düşünerek tercih ettikleri sonucuna ulaşmıştır. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğu için kullananlar ise %4,9 oranındadır (Bulut ve diğerleri, 2021). Bu çalışmada, gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin benzer şekilde katılımcıların %35,9'u tarafından bitkisel ürünler

doğal ve zararsız olduğu düşüncesiyle çocuklarına kullandıkları görülmüştür. Yine Bulut ve ark. tarafından yapılan çalışma ile tutarlı olarak bu araştırmada da bitkisel ürünlere ulaşımın kolay ve ucuz olduğu için tercih edenlerin oranı diğer kullanım nedenlerine göre nispeten düşük (%2,6) olduğu bulunmuştur. Doğal olan ürünlerin zararsız olduğunu düşünen kişilerin etkisiyle bitkisel ürünlere olan talep yüksek oranda artmaktadır. Bitkilerle ilgili yeterli sayıda klinik çalışma olmaması ve buna rağmen doğal olan zararsızdır düşüncesiyle kullanımı ile birlikte istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. Bu istenmeyen etkiler özellikle gebe, pediatrik ve geriatrik gruplarında bilinçsiz bitkisel ürün kullanım sonucunda bitki-ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bu etkileşimlerin yanı sıra bitkisel içerikli ürünlerin kalitesiz olması da önemli sorunlardan birisidir (Uzun, Aykaç ve Özçelikay, 2014).

Topaloğlu ve ark. yaptıkları araştırmada, katılımcılara uygulamalardan fayda görüp görmedikleri sorulduğunda, hiç fayda görmediğini belirtilenlerin oranının çok düşük olduğunu belirlemişlerdir (%5,6) (Topaloğlu ve diğerleri, 2013). Gürol ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise katılımcıların %70,2'sinin bitkisel ürünleri kullanmanın çocukların semptomlarını hafifletmede faydalı olduğunu düşündükleri, %16,4'ünün ise fayda veya zarar konusunda bilgilerinin olmadığı tespiti yapılmıştır (Gürol ve diğerleri, 2019). Bulut ve ark. yaptıkları araştırmada %5 oranında, ailelerin çocuklara kullandıkları bitki ve bitkisel içerikli ürünlerden fayda görmediklerini belirttiklerini rapor etmişlerdir. Tarafımızdan gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin araştırıldığı bu çalışmada da sonuçlar diğer yapılan çalışmalarla tutarlıdır. Buna göre ebeveynlerin yüksek oranda (%82,1) bitkisel ürünlerden fayda gördüğü tespit edilmiştir.

Gürol ve ark. yaptığı araştırmada katılımcılara, çocuklarına kullandıkları bitkisel ürünleri nereden aldıkları sorulduğunda katılımcıların %41,1'inin aktardan aldıkları cevabını verdikleri bildirilmiştir. Ayrıca katılımcıların çoğunluğu (%67,8) bu ürünleri çay olarak hazırladıklarını bildirmiştir (Gürol ve diğerleri, 2019). Bulut ve ark. tarafından çocuklar için kullanılan bitkisel ürünlerin nereden alındığı incelendiğinde katılımcıların %53,9'u tarafından ilk sırada aktardan alındığı görülmüştür. Bunu sırasıyla eczane (%20,9), market (%13,3), internet ve televizyon (%2,6) izlemiştir (Bulut ve diğerleri, 2021). Bu çalışmada gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin katılımcıların yarısından fazlası (%59) tarafından aktar, baharat dükkanlarından alındığı tespit edilmiştir. Bitkisel ürünlere eczaneler haricinde, market ve baharat dükkanları gibi farklı yerden ulaşabilmenin zor olmadığı bilinmektedir. İnternet aracılığıyla bitkisel ürünlerin satışlarındaki artış, bu bitkilerin doğru bir şekilde

kullanılmayarak istenmeyen yan ve toksik etkilerde de bir artışa sebep olacağını düşündürmektedir. Aktar ve internet aracılığıyla satışı yapılan bitkisel ürünlerin kalite kontrollerinin yeterli olmadığı bilinmektedir. Bu kapsamda kalite standartlarını sağlamayan ürünlerin kullanılması sonucu istenmeyen etkilerle karşılaşilmektedir. Bilimsel makalelerde, bitkilerin bir kısmının kullanılması ile toksik etkilerinin olabileceğini gösteren, farklı çalışmalarda bu toksik etkilerin ölümcül olabileceğini kanıtlayan vakalar vardır. Türkiye’de sosyal medya araçlarından biri olan internet veya baharat dükkanları aracılığıyla çoğunlukla ticari düşünce ile bitkisel ürünler satılmaktadır

([http://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar/T%C3%9CBA-](http://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar/T%C3%9CBA-Geleneksel%20ve%20Tamamlay%C4%B1c%C4%B1%20T%C4%B1p%20%C3%9Cr%C3%BCnlerinin%20Ruhsatland%C4%B1r%C4%B1lmas%C4%B1%20Sempozyumu%20Raporu.pdf)

[Geleneksel%20ve%20Tamamlay%C4%B1c%C4%B1%20T%C4%B1p%20%C3%9Cr%C3%BCnlerinin%20Ruhsatland%C4%B1r%C4%B1lmas%C4%B1%20Sempozyumu%20Raporu.pdf](http://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar/T%C3%9CBA-Geleneksel%20ve%20Tamamlay%C4%B1c%C4%B1%20T%C4%B1p%20%C3%9Cr%C3%BCnlerinin%20Ruhsatland%C4%B1r%C4%B1lmas%C4%B1%20Sempozyumu%20Raporu.pdf)).

Aktar ve internette satışı yapılan gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerde PA kontaminasyonları da yukarda belirtilen toksik etkilere sebep olmaktadır. Bu kapsamda bir grup araştırmacı tarafında Polonya yerel mağazalarından ve süpermarketlerinden alınan çay örneklerinde, PA analizleri yapılmıştır. Analizi yapılan örnekler; 32 adet siyah, 3 adet rooibos, 4 adet yeşil, 2 adet ısırgan otu, 3 adet *Melisa*, 4 adet çeşitli bitki karışımı ve 2 adet *Cistus* çayından oluşmaktadır. Çalışma sonuçları incelendiğinde analiz edilen numunelerin %78’inin PA içerdiği görülmüştür. Bu numunelerin PA miktar tayinleri yapıldığında PA konsantrasyonlarının 2-6498 µg/kg aralığında olduğu belirlenmiştir. Tüm numuneler arasında en yüksek PA içeriğinin 6498 µg/kg konsantrasyonda siyah çayda olduğu tespit edilmiştir. Polonya pazarından alınan siyah çaylarda kontamine PA içeriğinin yüksek olduğu söylenebilir. Rooibos örneklerinde ise en yüksek PA konsantrasyonun 855 µg/kg, ortalama PA konsantrasyonun ise 606 µg/kg olduğu bulunmuştur. *Melisa* örneklerinde PA konsantrasyonu 42-296 µg/kg aralığında değişirken, ortalama değerin 175 µg/kg olduğu bulunmuştur. Yeşil ve ısırgan çaylarında belirlenen ortalama PA konsantrasyonları sırasıyla 11 µg/kg ve 39 µg/kg’dır. Bu sonuçlara göre risk değerlendirmesi yapıldığında en yüksek kontaminasyon düzeyine sahip çaydan hazırlanan bir fincan infüzyon tüketimi sonucunda; yetişkin bir bireyin PA alım değerinin 0,22 µg/kg/vücut ağırlığı olduğu ve bu değerin de günlük maksimum PA alımından 9 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Çocukların diyet ile aldıkları PA konsantrasyonunun 0,87 µg/kg vücut ağırlığı olabileceği öngörülmüş ve çocuklar için güvenli görülen değer göz önüne alındığında oranın 36 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Analizi yapılan 50 çaydan 9’unun yetişkin bireyler için 17’sinin ise

çocuklar için (bir fincan infüzyon) tüketilmesi durumunda yüksek risk teşkil edebileceği tespit edilmiştir (Kowalczyk ve Kwiatek, 2020). Tarafımızca yapılan çalışmada da benzer şekilde 28 numunenin %75'inde PA içeriği tespit edilmiştir. Kowalczyk ve Kwiatek tarafından yapılan çalışmada en yüksek PA içeriği 6498 µg/kg olarak bulunurken tarafımızca yapılan çalışmada bu miktar 434,067 µg/kg olarak tespit edilmiştir.

Gana'da yaygın olarak kullanılan bitkisel ürünlerdeki PA kontaminasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 66 adet bitkisel çay ve 4 adet kapsül formundaki bitkisel üründen oluşan toplam 70 adet ticari bitkisel ürün analiz edilmiştir. PA kontaminasyonu tespit edilen ürünlerin ortalama 42,4 µg/kg PA içerdiği bulunmuştur (Letsyo, Jerz, Winterhalter ve Beuerle, 2017). Çeşitli bitki çaylarında PA'ların tespiti, muhtemelen yüksek seviyelerde PA içeren bitkilerle çapraz kontaminasyondan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. PA üreten bitkiler kilogram başına miligram aralığında PA içerebilir ve bu nedenle %0,1 kadar düşük bir kontaminasyonla bile PA üretmeyen bitkilerde µg/kg düzeyinde kontaminasyon tespit edilebilir (European Herbal Infusions Association, 2014).

Bodi ve ark., Almanya'da satılan bitkisel ürünler ve ballar üzerinde PA miktarlarını belirlemek için bir araştırma yapmışlardır. Berlin perakende pazarından temin edilen bal ve çayların analizi sonucunda çaylarda yüksek miktarda PA bulunduğu ortaya çıkmıştır. Araştırmada rezene, bebeklere özel rezene, siyah, yeşil, rooibos, melisa, nane, papatya, rezene, ısırgan otu, karışık bitki çayı ve 274 çay örneğinin analizi gerçekleştirilmiştir. Bitki çaylarında PA konsantrasyonu 5647 µg/kg olarak tespit edilmiştir. Rezene çaylarının %83'ünde en az bir PA tespit edilebilirken, melisa ve rooibos çay numunelerinin tamamında PA varlığı tespit edilmiştir. Çay numunelerinde tespit edilen PA içeriklerinin büyük olasılıkla PA üreten bitkilerle birlikte hasat edilmesinden kaynaklanan bir kontaminasyon olabileceği belirtilmiştir (Bodi ve diğerleri, 2014). Almanya'da yapılan benzer bir araştırmada ticari olarak satılan bitki çaylarında PA kontaminasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 19 ısırgan otu, 14 papatya, 12 rezene, 11 melisa ve 4 nane çayı ve ayrıca 109 çay karışımı olmak üzere 169 farklı çay örneği kullanılmıştır. Standart olarak kullanılan 23 PA'dan senesifilin, retrorsin, senesionin, europin ve bunlara karşılık gelen N-oksitleri bu çalışmada en sık tespit edilen PA'ları olmuştur. Bitkisel çaylarda genel olarak toplam PA içeriği 0-5668 µg/kg aralığında tespit edilmiştir. İncelenen çay karışımlarının üç tanesinin, 4227, 5137 ve 5668 µg/kg'lık konsantrasyonda son derece yüksek PA içeriğine sahip olduğu görülmüştür. İncelenen papatya çay örneklerinin %14,3'ünde PA kontaminasyonu tespit

edilmiştir. Papatya örneklerinde maksimum 53,0 µg/kg ve ortalama 4,6 µg/kg konsantrasyonda PA tespit edilmiştir. Rezene örneklerinin ise %25'inde PA kontaminasyonu görülmüştür. Rezene de görülen PA maksimum miktarı 26,5 µg/kg iken bu değer ortalamada 5,7 µg/kg civarındadır. Çalışmada, 16 adet çayın 300 µg/kg dan fazla PA içerdiği ortaya çıkmıştır. Bu değer, BfR tarafından önerilen PA alım limitini (0,007 µg/kg vücut ağırlığı/gün) aştığı belirtilmiştir. Analiz edilen tek bileşenli çay ürünlerinin %30'unun ve analiz edilen çay karışımlarının %56,9'unun, 10 µg/kg'lık miktar sınırının üzerinde PA konsantrasyonları içerdiği görülmüştür (Schulz ve diğerleri, 2015). Schulz ve ark. yaptığı araştırmada, papatya örneklerinde PA içeriğini en yüksek 53,0 µg/kg bulurken, bizim çalışmamızda en yüksek konsantrasyon 434,07 µg/kg olarak bulunmuştur. Çalışmamızda papatya olduğu beyan edilerek satılan numunelerin %25'inde PA tespit edilmiştir. Bununla birlikte papatya olduğu beyan edilerek satın alınan çay örneklerinin morfolojik incelemesinde hiçbirinin papatya olmadığı görülmüş dolayısıyla PA konsantrasyon farklılığının bu yüzden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bodi ve ark. tarafından yapılan çalışmada rezene çaylarının neredeyse tamamına yakın kısmında (%83) PA tespit edildiği gibi bizim çalışmamızda rezene örneklerinin tamamında PA tespit edilmiştir. Çalışmamızda rezene numunelerinde PA konsantrasyonu en yüksek 219,44 µg/kg olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız bu bakımdan Schulz ve ark.'nın yaptığı araştırmadan farklılık göstermektedir. Schulz ve ark. rezene örneklerinin %25'inde PA tespit ederken, rezenedeki en yüksek PA konsantrasyonunu 26,5 µg/kg olarak tespit etmiştir. Bu farklılık bize ülkemizdeki rezene çaylarında PA içeriğinin yüksek olduğunu dolayısıyla rezene çaylarının çocuklarda kullanılırken dikkatli olunması gerektiğini ve bu çayların yüksek dozlarda uzun süre boyunca pediatrik hasta gruplarında kullanımlarının istenmeyen toksik etkilere neden olabileceğini düşündürmüştür.

Belçika pazarında bitkisel çay, gıda ve yemlerdeki PA'leri araştırılmıştır. PA olarak 16 standart madde kullanılmış, çay örnekleri olarak Belçika pazarından satın alınan çay (siyah, yeşil ve beyaz çay), bitki çayları ve kokulu çaylar kullanılmıştır. Sonuçlar çay, kokulu çay ve bitki çaylarının Belçika'da PA kontaminasyonunun önemli kaynakları olduğunu göstermiştir. Bitkisel çay örneklerinde analiz sonuçları incelendiğinde sıklıkla retrorsin, senesionin ve senesifilin tespit edilmiştir. 2 adet papatya örneğinin senesifilin içerdiği görülmüştür. 11 bitki çayının tamamının en az bir PA içerdiği ve maksimum konsantrasyonun ise 314 µg/kg olduğu görülmüştür. Kokulu çaylarda 15 örnekten %73'ü en az bir PA içermekteyken, 21 çay örneğinin (siyah, yeşil ve beyaz çay) yaklaşık %43'ü PA

ile kontamine olmuştur (Huybrechts ve Callebaut, 2015). Ayrıca Mäde ve ark. tarafından bebekler ve hamile kadınlar için kullanılan bitki çayları PA içeriği bakımından analiz edilmiştir. Bitkisel çaylar, Almanya'nın dört farklı federal eyaletinden ve ayrıca internet mağazalarından temin edilmiştir. Analiz edilen 44 çaydan 38'inin (%86) PA içerdiği görülmüştür. PA içeriği 0 ila 391 µg retronesin eşdeğeri/kg arasında değiştiği görülmüştür (Mäde ve diğerleri, 2015). Tarafımızca yapılan çalışmada Mäde ve ark., Huybrechts ve Callebaut tarafından yapılan çalışmalara benzer şekilde numunelerin çok büyük bir bölümünde (%75) PA tespit edilmiştir. Ayrıca Huybrechts ve Callebaut tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da papatya örneğinde senesifilin tespit edilmiştir. Çalışmamızda, diğer PA tespit edilen örneklerde olduğu gibi benzer şekilde senesifilin ve europin varlığına sıklıkla rastlanılmıştır. Tarafımızca yapılan çalışmada da maksimum PA içeriği olan örnekteki miktarın 434,07 µg/kg olduğu hesaplanmıştır. Bu sonuçlar Mäde ve ark., Huybrechts ve Callebaut tarafından yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

İsrail süpermarketlerinde satılan çay, nane, rooibos ve papatya bitki çaylarının PA içeriği değerlendirilmiştir. Toplam 70 adet çay incelenmiştir. Papatya, nane ve rooibos çay örneklerinin neredeyse hepsinin yüksek miktarlarda PA içerdiği görülmüştür. Siyah ve yeşil çay örneklerinde bu miktar daha düşük olarak tespit edilirken, rezene ve melisa bitki çaylarında PA'ı tespit edilmemiştir. Papatya, nane ve rooibos çaylarında toplam PA konsantrasyonlarının 20 ila 1729 µg/kg arasında olduğu bulunmuştur. Papatya çaylarında PA konsantrasyonu 20-507 µg/kg aralığında (ortalama 261 µg/kg), nane çaylarında 74-1729 µg/kg aralığında (ortalama 564 µg/kg), rooibos çaylarında 82-657 µg/kg aralığında (ortalama 314 µg/kg) olduğu tespit edilmiştir. Bahsedilen üç bitki çayı için bulunan ortalama toplam PA konsantrasyonu oldukça yüksektir. 2 g (1 çay poşeti) papatya, nane veya rooibos bitkisi içeren çaydan hazırlanan bitkisel çayın tüketimi ile 70 kg'lık bir yetişkin için önerilen maksimum tolere edilebilir günlük 0,49 µg'lık miktar aşılmaktadır. Bu miktar, 5 kg ağırlığındaki bir bebek için önerilen güvenli günlük dozun (0,04 µg) 13 katından fazladır (Shimshoni, Duebecke, Mulder, Cuneah ve Barel, 2015). Shimshoni ve ark. tarafından İsrail pazarında yapılan çalışma siyah çay örnekleri bakımından Kowalczyk ve Kwiatek tarafından Polonya pazarında yapılan çalışmadan farklılık göstermektedir. İsrail marketlerinde satılan siyah çay örneklerinde düşük konsantrasyonlarda PA tespit edilirken Polonya pazarından alınan siyah çaylarda kontamine PA içeriğinin çok yüksek olduğu görülmüştür. Bu iki ülke arasındaki dikkate değer farklılık; ülkeler arası iklim, toprak, yükseklik, sıcaklık, depolama ve nakliye şartlarından kaynaklanmaktadır. İsrail pazarında satılan papatya çaylarında

olduğu gibi bizim çalışmamızda papatya olduğu iddia edilerek satılan bitkisel çaylarda da PA konsantrasyonları yüksek bulunmuş ve benzer şekilde bu çayı (örnek 7) tüketen 70 kg'lık bir yetişkin için önerilen maksimum tolere edilebilir günlük 0,49 µg'lık miktarın aşıldığı belirlenmiştir. Bahsedilen bu örnek (örnek 7), 5 kg ağırlındaki bir bebek için günlük alınması gereken dozdan yaklaşık 21 kat daha fazladır.

İsviçre piyasasındaki çay ve bitki çaylarında PA içeriğinin araştırıldığı çalışmada, toplam 70 çay örneği temin edilmiştir. 24 numunede PA konsantrasyonlarının belirlenen sınırların üzerinde olduğu ve çay bardağı başına alınan PA miktarının 0,021 ile 0,954 µg arasında olduğu bulunmuştur. Bu örneklerdeki PA miktarı, BfR ve Birleşik Krallık Toksisite Komitesi tarafından önerilen maksimum günlük alımın (0,007 µg/kg vücut ağırlığı) üzerinde bulunmuştur. Analiz sonucunda mine çiçeği ve rooibos örneklerinin hepsinde, papatya örneklerinin %70'inde, nane çaylarının %50'sinde, ıhlamur örneklerinin %17'sinde, karışım çaylarının %13'ünde PA tespit edilmiştir. Rezene çayı, siyah çay ve yeşil çay örneklerinin hiçbirinde PA içeriğine rastlanmamıştır (Mathon, Edder, Bieri ve Christen, 2014). Elde ettiğimiz sonuçlar, Mathon ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumludur. Tarafımızca yapılan çalışmada da PA içeren örnekler bebeklerde kullanıldığı takdirde (5 kg), BfR ve Birleşik Krallık Toksisite Komitesi tarafından önerilen maksimum günlük alımı (0,007 µg/kg vücut ağırlığı) aşacağı düşüncesini oluşturmuştur. PA içeriği en düşük örnekten (örnek 27) 1 paket çay (2 g) tüketen ortalama 5 kg'lık bir bebek, önerilenden yaklaşık 2 kat daha fazla PA'ya maruz kalacaktır.

Çalışmamızda PA tespit edilen örneklerin tamamı vücuda alındığında, BfR tarafından önerilen 0,007 µg/kg vücut ağırlığı günlük alım dozunu aşan bir doza ulaşmıştır. PA tespit edilen örneklerdeki en düşük PA konsantrasyonu 31,16 µg/kg olarak bulunmuştur, bu değer 1 paket bitki çayı için de (2 g) 0,06 µg PA'ya denk gelmektedir. Bu değer, 5 kg ağırlığındaki bebek için önerilen güvenli günlük dozunu (0,04 µg) aşmaktadır. En düşük PA konsantrasyonuna sahip analiz ettiğimiz örnekten, gaz sancısı için günde 1 paket kullandırılrsa bile bu çay bebekler için önerilen günlük PA alım miktarını aşmaktadır. Bu ürünler anneler tarafından da kullanılmaktadır. Ortalama 60 kg ağırlığındaki bir anne için BfR tarafından günlük PA alım miktarının 0,42 µg'ı geçmemesi gerektiği önerilmektedir. Analiz ettiğimiz örneklerde en yüksek PA konsantrasyonu 434,07 µg/kg bulunmuştur ki bu değer 1 paket bitki çayında (2 g) 0,87 µg PA içeriğine denk gelmektedir. Görüldüğü üzere

bu örnek, 60 kg ağırlığındaki bir anne için günlük önerilen PA alım sınırının yaklaşık 2 kat fazlasına tekabül etmektedir.

Bu araştırmada, bazı kısıtlamalar da mevcuttur. Çocuklara gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünleri ve bu kullanıma yönelik faktörleri belirleyen soruları içeren anketlerden elde edilen veriler ebeveynlerin beyanlarına dayanmıştır. Dolayısıyla verilerin doğruluğu kısıtlılık gösterebilir. Katılımcılar genel pediatri polikliniği ve sosyal pediatri polikliniğine başvurmuş olan çocukların ebeveynlerden oluştuğu için toplumsal değerlendirme yapılırken bu durum göz önüne alınmalıdır. Ayrıca yapılan analizlerde, çocukların gaz sancısında kullanılmak üzere baharat dükkanlarında ve internette satılan bitkisel ürünlerin PA kontaminasyonu hakkında bilgi vermesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Fakat numune sayısı sınırlı olduğu için Türkiye’de çocukların gaz sancısında kullanılmak üzere piyasada olan bitkisel ürünler için genelleme yaparken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışma pediatri hastalarının gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünleri ve ailelerin bu ürünleri tercih etme sebeplerini ayrıntılı olarak incelemesi bakımından değerlidir. Ayrıca anket araştırmaları koronavirüs küresel salgını sırasında hastanede araştırmacılar tarafından yüz yüze yapılması bakımından önem taşımaktadır. Araştırmamız Türkiye’de çocuklar için gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerde PA kontaminasyon varlığını bilimsel olarak ortaya çıkaran ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocuklarda gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünler hakkında ailelerin bilgi, tutum, davranışlarını öğrenmek ve gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerde PA kontaminasyonlarını tespit etmek amacıyla yapılan bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde; katılımcıların %31,5'inin çocuklarına gaz sancısını gidermek için bitkisel ürün kullandığı görülmüştür. Bu kullanım toplumun her kesiminde görülmektedir. Gaz sancısında bitkisel ürün kullanma ya da kullanmama arasında anneler ve babalar arasında önemli bir fark yoktur. Çocukların gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünler arasında ebeveynlerin yarısından fazlası (%51,3) rezeneyi tercih etmektedir. Aileler tarafından çocuklara gaz sancısında kullanılan bitkisel ürün formları arasında en çok çay formu tercih edilmektedir. Gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünler katılımcıların neredeyse tamamı (%97,4) tarafından çocuklara dahilen uygulanmaktadır. Çocuklara kullanılan bitkisel ürünler hakkında aileler hiçbir zarar/yan etki görmediğini belirtmektedir.

Ebeveynlerin azımsanmayacak bir bölümünde (%35,9) gaz sancısında kullanılan bitkisel ürünlerin doğal ve zararsız olduğu düşüncesi olduğu tespit edilmiştir. Gaz sancısında kullanılacak bitkisel ürünler için katılımcıların ilk sırada doktora danıştıkları görülmüştür.

Ebeveynlerin eğitim durumu farketmeksizin bitkisel ürünleri en çok aktar ve baharat dükkanlarından temin ettikleri ve gaz sancısı için kullanılan bitkisel ürünlerin de (%59,0) aktarlardan satın alındığı görülmüştür.

Tez çalışması kapsamında, ebeveynlerin gaz sancısında sıklıkla aktarlar ve internetten tercih ederek temin ettikleri ürünler PA kontaminasyonu açısından değerlendirildiğinde ülkemizde satılan bitkisel ürünlerin %75'inde PA bulunduğu görülmüştür. Çocukların ve annelerin tüketimi için aktar ve internette satışı yapılan bu ürünlerde PA konsantrasyonunun 31,163-434,067 µg/kg aralığında olduğu tespit edilmiştir. Europin 28 örnekten 16'sında tespit edilirken, senesifilin 7 örnekte tespit edilmiştir. 28 örneğin 2'sinin hem europin hem senesifilin içerdiği bulunmuştur. Bu sonuçlar, emziren anneler ve gaz sancısı olan çocuklar tarafından sıklıkla kullanılan bitki çaylarının PA ile kontamine olduğunu göstermiştir. Bu çayların PA kaynaklı hepatotoksik etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozlarda tüketilmesi hem çocuklar hem de anneler için halk sağlığı sorunudur.

Ülkemizde gerekli kurumlar tarafından bitki çaylarında PA limitleri ile ilgili bir düzenleme olmadığı tespit edilmiştir. Otorite tarafından yasal düzenlemeler yapılmalı ve bitki çayları PA içeriği açısından düzenli olarak incelenmelidir. Bu çaylar, çocuk hekimleri tarafından önerilmeden kullanılmamalı, güvenlik açısından gaz sancısında kullanılan bitkisel çayların eczanelerden temin edilmesi sağlanmalıdır.



KAYNAKLAR

- Akgül, A., Bayrak, A. (1988). Comparative volatile oil composition of various parts from Turkish bitter fennel (*Foeniculum vulgare* var. *vulgare*). *Food Chemistry*, 30(4), 319-323.
- Al-Essa, M. K., Shafagoj, Y. A., Mohammed, F. I., and Afifi, F. U. (2010). Relaxant effect of ethanol extract of *Carum carvi* on dispersed intestinal smooth muscle cells of the guinea pig. *Pharmaceutical biology*, 48(1), 76-80.
- Alexandrovich, I., Rakovitskaya, O., Kolmo, E., Sidorova, T., and Shushunov, S. (2003). The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Alternative therapies in health and medicine*, 9(4), 58-61.
- Al-Snafi, A. E. (2014). The pharmacological importance of *Anethum graveolens*—a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 11-13.
- Ammoury, R., and Gupta, S. (2011). Colic and gastrointestinal gas. *In Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 119-126.
- Amsterdam, J. D., Li, Y., Soeller, I., Rockwell, K., Mao, J. J., and Shults, J. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy of generalized anxiety disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(4), 378-382.
- Attarha, M., Rosbahani, N., and Youssefi, P. (2008). Comparison of the effect of fennel essence and gripe water syrup in infantile colic. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 13(1), 28-35.
- Badgujar, S. B., Patel, V. V., and Bandivdekar, A. H. (2014). *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *BioMed Research International*, 2014, 842674.
- Başaran, A. A. (Editör). (2020). *Fitoterapi*. (1. Baskı). Ankara: Türkiye Klinikleri, 18-23.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün*. (2.baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Berseth, C. L., Johnston, W. H., Stolz, S. I., Harris, C. L., Mitmesser, S. H. (2009). Clinical response to 2 commonly used switch formulas occurs within 1 day. *Clinical pediatrics*, 48(1), 58-65.
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). (2014). *Determination of pyrrolizidine alkaloids (PA) in plant material by SPE-LC-MS/MS; method protocol BfR-PA-tea-2.0/2014*. Berlin: Federal Institute for Risk Assessment.
- Bhatti, S., Ali Shah, S. A., Ahmed, T., and Zahid, S. (2018). Neuroprotective effects of *Foeniculum vulgare* seeds extract on lead-induced neurotoxicity in mice brain. *Drug and chemical toxicology*, 41(4), 399-407.

- Birdane, F. M., Cemek, M., Birdane, Y. O., Gülçin, İ., and Büyükokuroğlu, M. E. (2007). Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 13(4), 607-611.
- Black, C. D., Herring, M. P., Hurley, D. J., and O'Connor, P. J. (2010). Ginger (*Zingiber officinale*) reduces muscle pain caused by eccentric exercise. *The Journal of Pain*, 11(9), 894-903.
- Bodi, D., Ronczka, S., Gottschalk, C., Behr, N., Skibba, A., Wagner, M., Lahrssen-Wiederholt M., Preis-Weigert A., and These, A. (2014). Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(11), 1886-1895.
- Bordbar, G., Miri, M. B., Omid, M., Shoja, S., and Akhavan, M. (2020). Comparison of a novel herbal medicine and omeprazole in the treatment of functional dyspepsia: a randomized double-blinded clinical trial. *Gastroenterology Research and Practice*, 2020, 5152736.
- Boskabady, M. H., and Ramazani-Assari, M. (2001). Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Journal of Ethnopharmacology*, 74(1), 83-88.
- Boskabady, M. H., Khatami, A., and Nazari, A. (2004). Possible mechanism(s) for relaxant effects of *Foeniculum vulgare* on guinea pig tracheal chains. *Die Pharmazie*, 59(7), 561-564.
- Bozkaya, Ö. G., Akgün, İ., Birgi, E., Çinkoğlu, A., ve Gög, K., Karadeniz, D. (2008). Anne babaların çocuklarında uyguladıkları alternatif tıp yöntemleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(3), 129-135.
- Brazelton, T. B. (1962). Crying in infancy. *Pediatrics*, 29(4), 579-588.
- Bulut, S., Karakaş, N., ve Deliorman Orhan, D. (2021). Pediatri hastalarında bitki ve bitkisel içerikli ürün kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum*, 31(2), 172-180.
- Bülbül, S. F., Aşık, G., Bayar Muluk, N. (2017). Use of natural herbal products in Kırıkkale, Turkey. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 8(1): 1- 5.
- Bülbül, S. H., Turgut, M., ve Köylüoğlu, S. (2009). Çocuklarda tıp dışı alternatif uygulamalar konusunda ailelerin görüşleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 52(4), 195-202.
- Campbell, J. P. (1989). Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 39(318), 11-14.
- Capuzzo, A., Occhipinti, A., and Maffei, M. E. (2014). Antioxidant and radical scavenging activities of chamazulene. *Natural Product Research*, 28(24), 2321-2323.

- Chey, W. D., Lacy, B. E., Cash, B. D., Epstein, M., and Shah, S. M. (2017). Randomized controlled trial to assess the efficacy & safety of caraway oil/L-menthol plus usual care polypharmacy vs. placebo plus usual care polypharmacy for functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 152(5).
- Çarman, K. B., Gürlevik, S. L., Kaplan, E., Dinleyici, M., Yazar, C., and Arslantaş, D. (2018). The evaluation of use of complementary and alternative medicine practices in the treatment of children with chronic neurological disease. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital*, 58(3), 117-121.
- Danielsson, B., and Hwang, C. P. (1985). Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). *Acta Paediatrica Scandinavica*, 74(3), 446-450.
- Demirezer, Ö. (Editör). (2011). *Ffd monografları tedavide kullanılan bitkiler*, Ankara: MN Medikal, Nobel Tıp Kitabevi.
- Di Gaspero, N. C., Razlog, R., Patel, R., and Pellow, J. (2019). Perceived effectiveness of complementary medicine by mothers of infants with colic in Gauteng. *Health SA Gesondheid*, 24, 1175.
- Didişen, N. A., Yavuz, B., Gerçek, G. Ö., Albayrak, T., Atak, M., and Başbakkal, D. Z. (2020). Infantile colic in infants aged one-six months and the practices of mothers for colic. *The Journal of Pediatric Research*, 7(3), 223-229.
- Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2013). *European Pharmacopoeia* (8th Edition). Strasbourg: EDQM, 1242.
- Arıkan, D., Alp, H., Gözü, S., Orbak, Z., and Karaca Çifçi, E. (2008). Effectiveness of massage, sucrose solution, herbal tea or hydrolysed formula in the treatment of infantile colic. *Journal of Clinical Nursing*, 17(13), 1754-1761.
- European Herbal Infusions Association. (2014). *Compendium of Guidelines for Herbal and Fruit Infusions*. 5.
- Fazel, N., Pejhan, A., Taghizadeh, M., Tabarraei, Y., and Sharifi, N. (2017). The *Anethum graveolens* L's (Dill) essential oil affects the intensity of abdominal flatulence after cesarean section: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Herbal Medicine*, 8(2017), 8-13.
- Garrison, M. M., and Christakis, D. A. (2000). A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*, 106(Supplement 1), 184-190.
- Ghayur, M. N., and Gilani, A. H. (2005). Pharmacological basis for the medicinal use of ginger in gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(10), 1889-1897.
- Ghoshegir, S. A., Mazaheri, M., Ghannadi, A., Feizi, A., Babaeian, M., Tanhaee, M., Karimi M., and Adibi, P. (2015). *Pimpinella anisum* in the treatment of functional dyspepsia: a double-blind, randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 20(1), 13-21.

- Ghoshegir, S. A., Mazaheri, M., Ghannadi, A., Feizi, A., Babaeian, M., Tanhaee, M., Karimi M., and Adibi, P. (2014). *Pimpinella anisum* in modifying the quality of life in patients with functional dyspepsia: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(12), 1118-1123.
- Gočmanac-Ignjatović, M., Kitić, D., Kostić, M., Miladinović, B., Milutinović, M., Veljković, M., and Branković, S. (2015). Spasmolytic effect of *Anethum graveolens* L. methanol extract on isolated rat ileum. *Acta Medica Medianae*, 54(2), 5-10.
- Gočmanac-Ignjatović, M., Kitić, D., Radenković, M., Kostić, M., Milutinović, M., Ranković-Nedin, G., and Branković, S. (2018). The effect of the aqueous and methanol fennel stem extracts (*Foeniculum vulgare* Miller) on isolated rat ileum contractility. *Vojnosanitetski Pregled*, 75(8), 809-814.
- Goyal, M., Gupta, V. K., and Singh, N. (2018). Carum carvi-an updated review. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 6(4), 14-25.
- Gupta, S. K. (2006). Colic and gastrointestinal gas. In *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 169-176.
- Gupta, V., Mittal, P., Bansal, P., Khokra, S. L., and Kaushik, D. (2010). Pharmacological potential of *Matricaria recutita*-a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(1), 12-16.
- Gürol, A., Taplak, A. Ş., and Polat, S. (2019). Herbal supplement products used by mothers to cope with the common health problems in childhood. *Complementary, Therapies in Medicine*, 47, 102214.
- Hall, B., Chesters, J., and Robinson, A. (2012). Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(2), 128-137.
- He, W., and Huang, B. (2011). A review of chemistry and bioactivities of a medicinal spice: *Foeniculum vulgare*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(16), 3595-3600.
- Hide, D. W., and Guyer, B. M. (1982). Prevalence of infant colic. *Archives of Disease in Childhood*, 57(7), 559-560.
- Hill, D. J., and Hosking, C. S. (2000). Infantile colic and food hypersensitivity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 30(1), 67-76.
- Huybrechts, B., and Callebaut, A. (2015). Pyrrolizidine alkaloids in food and feed on the Belgian market. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32(11), 1939-1951.
- Hwang, C. P., and Danielsson, B. (1985). Dicyclomine hydrochloride in infantile colic. *British Medical Journal*, 291(6501), 1014.
- İnternet: <http://dogaltip.net/2017/07/17/anason-ve-faydalari-nelerdir/>, adresinden 21 Haziran 2021'de alınmıştır.

İnternet:

<http://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar/T%C3%9CBA-Geleneksel%20ve%20Tamamlay%C4%B1c%C4%B1%20T%C4%B1p%20%C3%9Cr%C3%BCnlerinin%20Ruhsatland%C4%B1r%C4%B1lmas%C4%B1%20Sempozyumu%20Raporu.pdf>, adresinden 29 Haziran 2021’de alınmıştır.

İnternet: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zingiber_officinale.JPG, adresinden 18 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet: <https://kocaelibitkileri.com/anethum-graveolens/#jp-carousel-7253>, adresinden 23 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet: <https://kocaelibitkileri.com/foeniculum-vulgare/#jp-carousel-25237>, adresinden 13 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet: <https://www.bitkiler.co/2016/10/frenk-kimyonu-carum-carvi-l.html>, adresinden 17 Haziran 2021’de alınmıştır.

İnternet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-comments/overview-comments-received-european-union-herbal-monograph-carum-carvi-l-aetheroleum_en.pdf; Said, Derfoufi, Sbai ve Benmoussa, 2015, adresinden 10 Ağustos 2021’de alınmıştır.

İnternet:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-vulgare-fructus_en.pdf, adresinden 5 Ağustos 2021’de alınmıştır.

İnternet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-carum-carvi-l-aetheroleum_en.pdf, adresinden 11 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf, adresinden 20 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet: <https://www.uludagherbal.com/papatyatibbi-papatya-300-lu-viyol>, adresinden 19 Ağustos 2021’de alınmıştır.

İnternet:

https://www.uptodate.com/contents/infantile-colic-management-and-outcome?search=infantil%20kolik&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1#H9930342, adresinden 7 Haziran 2021’de alınmıştır.

İnternet:

https://www.uptodate.com/contents/infantile-colic-management-and-outcome?search=infantil%20kolik&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1#H9930342, adresinden 16 Ağustos 2021’de alınmıştır.

İnternet:

https://www.uptodate.com/contents/infantile-colic-management-and-outcome?search=infantile-colic-management-and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1, adresinden 24 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet:

<https://www.google.com.tr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.nazimtanrikulu.com%2FFileUpload%2Fks122627%2FFile%2Fmatrcaria.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.nazimtanrikulu.com%2F%3Fpnum%3D9%26pt%3DMay&tbid=XollgyeFd7pqNM&vet=12ahUKEwjWsLbw0KPzAhXGNuwKHSnSAHwQMygAegQIARAR..i&docid=CqsJHY8aRITL-M&w=450&h=300&q=matricaria%20recutita%20receptaculum&ved=2ahUKEwjWsLbw0KPzAhXGNuwKHSnSAHwQMygAegQIARAR>, adresinden 10 Eylül 2021’de alınmıştır.

İnternet: https://www.who.int/healthinfo/statistics/ChildCOD_method.pdf, adresinden 3 Temmuz 2021’de alınmıştır.

İnternet:

<https://www.who.int/medicines/publications/traditional/MedPlantsMonograph3.pdf>, adresinden 5 Haziran 2021’de alınmıştır.

Jana, S., and Shekhawat, G. S. (2010). *Anethum graveolens*: an Indian traditional medicinal herb and spice. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 179-184.

Johri, R. K. (2011). *Cuminum cyminum* and *Carum carvi*: an update. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 63-72.

Kalkan, Ş. (2017). Bitkisel ürünlerle tedavilerde ilaç etkileşimleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 31(1):49-58.

Kaltner, F., Rychlik, M., Gareis, M., and Gottschalk, C. (2018). Influence of storage on the stability of toxic pyrrolizidine alkaloids and their N-oxides in peppermint tea, hay, and honey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(20), 5221-5228.

Karaca Çiftçi, E. (2005). *1-3 aylık bebeklerde gaz sancısı, etkileyen faktörler ve annelerin bu konudaki uygulamaları*, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Kazemi, M. (2015). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Matricaria recutita*. *International Journal of Food Properties*, 18(8), 1784-1792.

Khalighi, M. R., Ziyai K., Firozian, F., and Haque, M. A. (1988). Antispasmodic effects of some Iranian medicinal plants. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*, 2(1), 51-55.

Kobayashi, Y., Nakano, Y., Inayama, K., Sakai, A., and Kamiya, T. (2003). Dietary intake of the flower extracts of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) inhibited compound 48/80-induced itch-scratch responses in mice. *Phytomedicine*, 10(8), 657-664.

- Kowalczyk, E., and Kwiatek, K. (2020). Application of the sum parameter method for the determination of pyrrolizidine alkaloids in teas. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 37(4), 622-633.
- Lacovou, M., Ralston, R. A., Muir, J., Walker, K. Z., and Truby, H. (2012). Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Maternal and Child Health Journal*, 16(6), 1319-1331.
- Lehtonen, L., and Korvenranta, H. (1995). Infantile colic: seasonal incidence and crying profiles. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 149(5), 533-536.
- Letsyo, E., Adams, Z. S., Dzikunoo, J., and Asante-Donyinah, D. (2021). Uptake and accumulation of pyrrolizidine alkaloids in the tissues of maize (*Zea mays* L.) plants from the soil of a 4-year-old *Chromolaena odorata* dominated fallow farmland. *Chemosphere*, 270, 128669.
- Letsyo, E., Jerz, G., Winterhalter, P., and Beuerle, T. (2017). Toxic pyrrolizidine alkaloids in herbal medicines commonly used in Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, 202, 154-161.
- Lucassen, P. L., Assendelft, W. J., Gubbels, J. W., van Eijk, J. T., and Douwes, A. C. (2000). Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 106(6), 1349-1354.
- Ma, C., Liu, Y., Zhu, L., Ji, H., Song, X., Guo, H., and Yi, T. (2018). Determination and regulation of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in food: a critical review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 50-60.
- Mädge, I., Cramer, L., Rahaus, I., Jerz, G., Winterhalter, P., and Beuerle, T. (2015). Pyrrolizidine alkaloids in herbal teas for infants, pregnant or lactating women. *Food Chemistry*, 187, 491-498.
- Mahboubi, M. (2019). Caraway as important medicinal plants in management of diseases. *Natural Products and Bioprospecting*, 9(1), 1-11.
- Mao, Q. Q., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., Beta, T., and Li, H. B. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*, 8(6), 185.
- Martinelli, M., Ummarino, D., Giugliano, F. P., Sciorio, E., Tortora, C., Bruzzese, D., Giovanni, D. D., Rutigliano, I., Valenti, S., Romano, C., Campanozzi, A., Miele, E., and Staiano, A. (2017). Efficacy of a standardized extract of *Matricariae chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndallized *Lactobacillus acidophilus* (HA 122) in infantile colic: an open randomized controlled trial. *Neurogastroenterology and Motility*, 29(12), e13145.
- Maschi, O., Cero, E. D., Galli, G. V., Caruso, D., Bosisio, E., and Dell'Agli, M. (2008). Inhibition of human cAMP-phosphodiesterase as a mechanism of the spasmolytic effect of *Matricaria recutita* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(13), 5015-5020.

- Mathon, C., Edder, P., Bieri, S., and Christen, P. (2014). Survey of pyrrolizidine alkaloids in teas and herbal teas on the Swiss market using hplc-ms/ms. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 406(28), 7345-7354.
- Mehmood, M. H., Munir, S., Khalid, U. A., Asrar, M., and Gilani, A. H. (2015). Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K⁺-channels activation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 75.
- Merz, K. H., and Schrenk, D. (2016). Interim relative potency factors for the toxicological risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in food and herbal medicines. *Toxicology Letters*, 263, 44-57.
- Metcalf, T. J., Irons, T. G., Sher, L. D., and Young, P. C. (1994). Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics*, 94(1), 29-34.
- Micklefield, G. H., Greving, I., and May, B. (2000). Effects of peppermint oil and caraway oil on gastroduodenal motility. *Phytotherapy Research*, 14(1), 20-23.
- Miguel, F. G., Cavalheiro, A. H., Spinola, N. F., Ribeiro, D. L., Barcelos, G. R. M., Antunes, L. M. G., Hori, J. I., Oliveira, F. M., Rocha, B. A., and Berretta, A. A. (2015). Validation of a RP-HPLC-DAD method for chamomile (*Matricaria recutita*) preparations and assessment of the marker, apigenin-7-glucoside, safety and anti-inflammatory effect. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 828437.
- Miguel, M. G., Cruz, C., Faleiro, L., Simões, M. T., Figueiredo, A. C., Barroso, J. G., and Pedro, L. G. (2010). *Foeniculum vulgare* essential oils: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities. *Natural Product Communications*, 5(2), 319-328.
- Miraj, S., and Alesaeidi, S. (2016). A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recutita* chamomile (chamomile). *Electronic Physician*, 8(9), 3024-3031.
- Moreira, R., Pereira, D. M., Valentão, P., and Andrade, P. B. (2018). Pyrrolizidine alkaloids: chemistry, pharmacology, toxicology and food safety. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1668.
- Mota, A. S., Martins, M. R., Arantes, S., Lopes, V. R., Bettencourt, E., Pombal, S., Gomes, A. C., and Silva, L. A. (2015). Antimicrobial activity and chemical composition of the essential oils of Portuguese *Foeniculum vulgare* fruits. *Natural Product Communications*, 10(4), 673-676.
- Mousavi, S. M., Beatriz Pizarro, A., Akhgarjand, C., Bagheri, A., Persad, E., Karimi, E., Wong, A., and Jayedi, A. (2021). The effects of *Anethum graveolens* (dill) supplementation on lipid profile and glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-12.
- Muslu, G. K., ve Öztürk, C. (2008). Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51, 62-67.

- Nair, R., and Chanda, S. V. (2007). Antibacterial activities of some medicinal plants of the western region of India. *Turkish Journal of Biology*, 31(4), 231-236.
- Naseri, M. K. G., and Heidari, A. (2007). Antispasmodic effect of *Anethum graveolens* fruit extract on rat ileum. *International Journal Pharmacology*, 3(3), 260-264.
- Nowak, M., Wittke, C., Lederer, I., Klier, B., Kleinwächter, M., and Selmar, D. (2016). Interspecific transfer of pyrrolizidine alkaloids: an unconsidered source of contaminations of phytopharmaceuticals and plant derived commodities. *Food Chemistry*, 213, 163-168.
- Orhon, F. Ş. (2016). İnfantil kolik tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 69(3), 159-166.
- Oshikoya, K. A., Senbanjo, I. O., and Njokanma, O. F. (2009). Self-medication for infants with colic in Lagos, Nigeria. *BMC Pediatrics*, 9, 9.
- Ozbek, H. (2005). The anti-inflammatory activity of the *Foeniculum vulgare* L. essential oil and investigation of its median lethal dose in rats and mice. *International Journal of Pharmacology*, 1(4), 329-331.
- Ozbek, H., Tas, A., Ozgokce, F., Selcuk, N., Alp, S., and Karagoz, S. (2006). Evaluation of median lethal dose and analgesic activity of *Foeniculum vulgare* Miller essential oil. *International Journal of Pharmacology*, 2(2), 181-183.
- Özbek, H., Uğraş, S., Bayram, İ., Tuncer, İ., Kisli, E., ve Tunçtürk, M. (2003). *Foeniculum vulgare* Miller (rezene) uçucu yağının karbon tetraklorürle oluşturulmuş karaciğer fibrozu üzerine koruyucu etkisinin sıçanlar üzerinde araştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 10(3), 56-61.
- Özkan Vardar, D., Mollahaliloğlu, S., ve Öztaş, D. (2018). Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 1(4), 95-105.
- Özkan, F., ve Gürbüz, B. (2000). Tatlı rezene (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *dulce*)'de bitki sıklığının verim ve verim özellikleri üzerine etkileri. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 9(1-2), 61-67.
- Paradise, J. L. (1966). Maternal and other factors in the etiology of infantile colic: report of a prospective study of 146 infants. *Journal of the American Medical Association*, 197(3), 191-199.
- PDR for Herbal Medicines. (2000). Montvale: Medical Economics Company, ISBN: 1-56363-361-2.
- Rahimi, R., and Ardekani, M. R. S. (2013). Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 19(1), 73-79.
- Rather, M. A., Dar, B. A., Sofi, S. N., Bhat, B. A., and Qurishi, M. A. (2016). *Foeniculum vulgare*: a comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(2), 1574-1583.

- Rich, G., Shah, A., Koloski, N., Funk, P., Stracke, B., Köhler, S., and Holtmann, G. (2017). A randomized placebo-controlled trial on the effects of menthacarin, a proprietary peppermint-and caraway-oil-preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility*, 29(11), 13132.
- Rogovik, A. L., and Goldman, R. D. (2005). Treating infants' colic. *Canadian Family Physician*, 51(9), 1209-1211.
- Roth, R. A., and Ganey, P. E. (Eds). (2010). *Comprehensive Toxicology* (Second Edition), Oxford: Elsevier, Vol.9, 595-611.
- Rubin, S. P., and Prendergast, M. (1984). Infantile colic: incidence and treatment in a Norfolk community. *Child: Care, Health and Development*, 10(4), 219-226.
- Said, A. A. H., Derfoufi, S., Sbai, I., and Benmoussa, A. (2015). Ethnopharmacological survey of traditional medicinal plants used for the treatment of infantile colic in Morocco. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(7), 664-671.
- Salehipoor, H., Afzali, B., Akrami, R., Ghorat, F., Niktabe, Z., and Sahebkar, M. (2019). Effect of topical chamomile oil (*Matricaria chamomile* L.) as a supplementary method on colic symptoms in infants: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Neonatology*, 10(1), 15-22.
- Sánchez, M., González-Burgos, E., and Gómez-Serranillos, M. P. (2020). The pharmacology and clinical efficacy of *matricaria recutita* L.: a systematic review of *in vitro*, *in vivo* studies and clinical trials. *Food Reviews International*, 1-35.
- Savino, F. (2007). Focus on infantile colic. *Acta paediatrica*, 96(9), 1259-1264.
- Savino, F., Brondello, C., Cresi, F., Oggero, R., and Silvestro, L. (2002). Cimetropium bromide in the treatment of crisis in infantile colic. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 34(4), 417-419.
- Savino, F., Cresi, F., Castagno, E., Silvestro, L., and Oggero, R. (2005). 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 Research*, 19(4), 335-340.
- Savino, F., Palumeri, E., Castagno, E., Cresi, F., Dalmasso, P., Cavallo, F., and Oggero, R. (2006). Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(11), 1304-1310.
- Schrenk, D., Gao, L., Lin, G., Mahony, C., Mulder, P. P., Peijnenburg, A., Pfuhler S., Rietjens I.M.C.M., Rutz L., Steinhoff B., and These, A. (2020). Pyrrolizidine alkaloids in food and phytomedicine: occurrence, exposure, toxicity, mechanisms, and risk assessment-a review. *Food and Chemical Toxicology*, 136, 111107.
- Schulz, M., Meins, J., Diemert, S., Zagermann-Muncke, P., Goebel, R., Schrenk, D., Schubert-Zsilavec, M., and Abdel-Tawab, M. (2015). Detection of pyrrolizidine alkaloids in German licensed herbal medicinal teas. *Phytomedicine*, 22(6), 648-656.

- Selmar, D., Wittke, C., Beck-von Wolffersdorff, I., Klier, B., Lewerenz, L., Kleinwächter, M., and Nowak, M. (2019). Transfer of pyrrolizidine alkaloids between living plants: a disregarded source of contaminations. *Environmental Pollution*, 248, 456-461.
- Sharifi-Rad, M., Varoni, E. M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Matthews, K. R., Ayatollahi, S. A., Kobarfard, F., Ibrahim, S. A., Mnayer, D., Zakaria, Z. A., Sharifi-Rad, M., Yousaf, Z., Iriti, M., Basile, A., and Rigano, D. (2017). Plants of the genus *Zingiber* as a source of bioactive phytochemicals: From tradition to pharmacy. *Molecules*, 22(12), 2145.
- Shimshoni, J. A., Duebecke, A., Mulder, P. P. J., Cuneah, O., and Barel, S. (2015). Pyrrolizidine and tropane alkaloids in teas and the herbal teas peppermint, rooibos and chamomile in the Israeli market. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32(12), 2058-2067.
- Shojaii, A., and Abdollahi Fard, M. (2012). Review of pharmacological properties and chemical constituents of *Pimpinella anisum*. *International Scholarly Research Notices*, 2012, 510795.
- Singh, S. P. (2019). A comprehensive review on pharmacological activity of *Foeniculum vulgare*. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 555703.
- Sorme, F. M., Tabarra, M., Alimadady, H., Rahimi, R., Sepidarkish, M., and Karimi, M. (2019). Efficacy of *Matricaria chamomilla* L. in infantile colic: a double blind, placebo controlled randomized trial. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 31(6), 1-11.
- Ståhlberg, M. R. (1984). Infantile colic: occurrence and risk factors. *European Journal of Pediatrics*, 143(2), 108-111.
- Steinhoff, B. (2019). Pyrrolizidine alkaloid contamination in herbal medicinal products: limits and occurrence. *Food and Chemical Toxicology*, 130, 262-266.
- Sun, W., Shahrajabian, M. H., and Cheng, Q. (2019). Anise (*Pimpinella anisum* L.), a dominant spice and traditional medicinal herb for both food and medicinal purposes. *Cogent Biology*, 5(1), 1673688.
- Sung, V., D'Amico, F., Cabana, M. D., Chau, K., Koren, G., Savino, F., Szajewska, H., Deshpande, G., Dupont, C., Indrio, F., Mentula, S., Partty, A., and Tancredi, D. (2018). *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), e20171811.
- Suva, M. A. (2013). spasmolytic effect of ginger (*Zingiber officinale* roscoe) on chicken intestinal preparation. *Inventi Rapid: Ethnopharmacology*, 2013(4).
- Talachian, E., Bidari, A., and Rezaie, M. H. (2008). Incidence and risk factors for infantile colic in Iranian infants. *World Journal of Gastroenterology*, 14(29), 4662-4666.
- Tanker, N., Koyuncu, M., Coşkun, M. (2007). *Farmasötik botanik, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:93*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.

- Telci, I., Demirtas, I., and Sahin, A. (2009). Variation in plant properties and essential oil composition of sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) fruits during stages of maturity. *Industrial Crops and Products*, 30(1), 126-130.
- Tirapelli, C. R., de Andrade, C. R., Cassano, A. O., De Souza, F. A., Ambrosio, S. R., da Costa, F. B., and de Oliveira, A. M. (2007). Antispasmodic and relaxant effects of the hidroalcoholic extract of Pimpinella anisum (Apiaceae) on rat anococcygeus smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(1), 23-29.
- Topaloğlu, N., Yıldırım, Ş., Tekin, M., Uludağ, A., ve Özgen, K. (2013). Türkiye'nin batısında solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda alternatif tedavi uygulamaları. *Güncel Pediatri*, 11(1), 23-26.
- Uysal, G., Düzkaya, D. S., ve Bozkurt, G. (2017). İnfantil kolikli bebekleri etkileyen faktörler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4(3), 221-227.
- Uzun, M. B., Aykaç, G., ve Özçelikay, G. (2014). Bitkisel ürünlerin yanlış kullanımı ve zararları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 4(3), 1-5.
- Van Wyk, B. E., Stander, M. A., and Long, H. S. (2017). Senecio angustifolius as the major source of pyrrolizidine alkaloid contamination of rooibos tea (*Aspalathus linearis*). *South African Journal of Botany*, 110, 124-131.
- Wake, M., Morton-Allen, E., Poulakis, Z., Hiscock, H., Gallagher, S., and Oberklaid, F. (2006). Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics*, 117(3), 836-842.
- Weissbluth, M., Christoffel, K. K., and Davis, A. T. (1984). Treatment of infantile colic with dicyclomine hydrochloride. *The Journal of Pediatrics*, 104(6), 951-955.
- Wessel, M. A., Cobb, J. C., Jackson, E. B., Harris, G. S., and Detwiler, A. C. (1954). Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". *Pediatrics*, 14(5), 421-435.
- Williamson, E., Driver, S., and Baxter, K. (Eds). (2009). *Stockley's herbal medicines interactions*, London: Pharmaceutical Press.
- Wolke, D., Bilgin, A., and Samara, M. (2017). Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *The Journal of Pediatrics*, 185, 55-61.
- Yassin, N. A. Z., El-Rokh, E. S. M., El-Shenawy, S. M. A., and Ibrahim, B. M. M. (2012). The study of the antispasmodic effect of ginger (*Zingiber officinale*) in vitro. *Der Pharmacia Lettre*, 4(1), 263-274.
- Yazdi, H., Seifi, A., Changizi, S., Khorri, V., Hossini, F., Davarian, A., Jand, Y., Enayati, A., Mazandarani, M., and Nanvabashi, F. (2017). Hydro-alcoholic extract of *Matricaria recutita* exhibited dual anti-spasmodic effect via modulation of Ca²⁺ channels, NO and PKA₂-kinase pathway in rabbit jejunum. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 7(4), 334-344.

Zengin, H., Çınar, N., ve Altınkaynak, S. (2016). İnfantil kolikli bebeğe yaklaşım. *Journal of Human Rhythm*, 2(1), 1-5.







Ek-1. Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.06.2020-E.58135



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu

Sayın Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN
Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Nazmi Muthu KARAKAŞ'tan oluşan Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitofarmasi Bilim Dalı Semih BULUT'un, uzmanlık tez çalışması olan "*Pediatric Hastalarında Gaz Sancısında Kullanılan Bitkisel Ürünlerde Pirolişidin Alkaloid Kontaminasyonlarının Değerlendirilmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Kurulumuzun 07.04.2020 tarih ve 04 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Kurul Başkanı

Araştırma Kod No: 2020-257

Ek: 1 Liste

Ek-1.(devam) Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu Onay Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME ETİK ALT ÇALIŞMA GRUBU KATILIM LİSTESİ	
TOPLANTI TARİHİ : 07.04.2020	
TOPLANTI SAYISI : 04	
ADI – SOYADI	İMZA
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA Başkan	
Prof.Dr.C.Haluk BODUR	
Prof.Dr.Seçil ÖZKAN	
Prof.Dr.Cevriye TEMEL GENCER	
Prof.Dr.İsmet YÜKSEL	
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ	
Prof.Dr.Gülşay BAYRAMOĞLU	
Prof.Dr.Makbule GEZMEN KARADAĞ	
Doç.Dr.Zehra GÖÇMEN BAYKARA	
Doç.Dr.Nihan KAFA	
Doç.Dr.İlyas OKUR	
Doç.Dr.Kemal ÖZTEMEL	
Doç.Dr.Necdet KARASU	

Ek-2. Anket Örneği

Soru 1

Hastaya yakınlık dereceniz nedir?

1. ☐ Anne 2. ☐ Baba 3. ☐ Diğer ise belirtiniz

Soru 2

Yaşınız hangi aralıktadır?

1. ☐ 18-30 2. ☐ 31-44 3. ☐ 45 ve üzeri

Soru 3

Eğitim durumunuz hangisidir?

1. ☐ Okuryazar değil 2. ☐ İlkokul mezunu
3. ☐ Ortaokul mezunu 4. ☐ Lise mezunu
5. ☐ Üniversite/Yüksekokul mezunu

Soru 4

Bebeginiz kaç aylık?

Soru 5

Bebeginizin cinsiyeti nedir?

1. ☐ Erkek 2. ☐ Kız

Soru 5

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız hangi bitkisel ürünü kullandınız? (Tek şık işaretlenecektir- En çok kullanılanmış olan)

1. ☐ Rezene
2. ☐ Papatya
3. ☐ Kimyon
4. ☐ Kişniş
5. ☐ Anason
6. ☐ Zencefil
7. ☐ Dereotu
8. ☐ Elma yağı
9. ☐ Farklı bitkisel bir ürün ise belirtiniz
10. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım (Hiçbiri işaretlenmişse diğer sorular da hiçbir olacaktır)

Soru 6

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu bitkisel ürün hangi formdadır? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ Bitkisel çay veya bitki kısımları (Su ile demleme veya suda kaynatma)
3. ☐ Bitkisel yağ
4. ☐ Bitkisel krem, bitkisel pomat
5. ☐ Bitkisel hazır damla
5. ☐ Diğer ise belirtiniz
6. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

Soru 7

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu bitkisel ürünü nereden aldınız? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ Aktar, baharat dükkanı
2. ☐ Market
3. ☐ Eczane
4. ☐ İnternet,, televizyon, gazete vb.
5. ☐ Farklı bir yerden ise belirtiniz
6. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

Soru 8

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu ürünün piyasa ismini biliyorsanız belirtiniz

.....

Soru 9

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu bitkisel ürünü uygulama yolunuz nedir? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ İçirme, yutturma (dahilen)
2. ☐ Sürme, ağız dışı uygulama (haricen)
3. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

Ek-2.(devam) Anket Örneği

Formda ki her soruda en çok tercih edilen **TEK BİR ŞIK** işaretlenecektir.

Soru 10

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu bitkisel ürünü ne sıklıkla kullandırıyorsunuz? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ Haftada 1-2 gün
2. ☐ Haftada 3-4 gün
3. ☐ Haftada 5-7 gün
4. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

Soru 11

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu bitkisel ürünün etkisi hakkında ne düşünüyorsunuz? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ Fayda gördüm
2. ☐ Zarar/yan etki gördüm

Nasıl bir yan etki gördüğünüzü belirtiniz

3. ☐ Fayda ve zararlı etki konusunda bir fikrim yok
4. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

Soru 12

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu bitkisel ürünü kullandırmak için kime danıştınız? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ Kendim daha önceden biliyordum
2. ☐ Doktora danıştım
3. ☐ Eczacıya danıştım
4. ☐ Aktara, baharatçıya danıştım
5. ☐ Komşu, arkadaş, aile bireylerine danıştım
6. ☐ Televizyon, internet, gazete vb. yayın organlarından öğrendim
7. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

Soru 13

Bebeginize gaz sancısında bitkisel ürün kullandırdıysanız bu ürünü tercih etme sebebiniz nedir? (Tek şık işaretlenecektir)

1. ☐ Bitkisel ürünler, kimyasal ilaç kullanımı azaltmaktadır
2. ☐ Bitkisel ürünlere ulaşım kolaydır ve ucuzdur
3. ☐ Bitkisel ürünler doğal ve zararsızdır
4. ☐ Bitki ürünler doğru kullanıldığında yararlıdır
5. ☐ Hiçbiri, bitkisel hiçbir ürün kullandırmadım

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BULUT, Semih
Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Farmakognozi ABD Fitofarmasi Uzmanlık Programı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2016
Lise	Ereğli Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2018-Devam Ediyor	Gazi Üniversitesi Farmakognozi ABD	Devam Ediyor

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Deliorman Orhan, D., Bulut, S. Akne vulgaris ve alopeside kullanılan tıbbi bitkiler ve Gıda Takviyeleri. Başaran AA, Editör. Fitoterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.58-67.

Açıkgöz, Z., Bulut, S., Deliorman Orhan, D. *Harpagophytum procumbens* ve Fitoterapide Kullanımı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2020, 44(3), 517-533.

Bulut, S., Karakaş, N.M., Deliorman Orhan D. Pediatri hastalarında bitki ve bitkisel içerikli ürün kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum Dergisi*; 2021, 31(2), 172-180.

Ulutaş, E., Bulut, S., Deliorman Orhan, D. Piyasada Kişniş Olarak Satılan Örneklerin Avrupa Farmakopesi Kriterleri Yönünden İncelenmesi. *Lokman Hekim Dergisi*; 2021, 11(3), 492-501.

Pekacar, S., Bulut, S., Özüpek, B., Deliorman Orhan, D. Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Rosehip in Inflammatory Musculoskeletal Disorders and Its Active Molecules. *Current Molecular Pharmacology*, (DOI: 10.2174/1874467214666210804154604).

Bildiriler

Bulut, S., Aslan, M., Deliorman Orhan, D. The clinical use of *Harpagophytum procumbens* in pain caused by osteoarthritis. 2th International Traditional and Complementary Medicine Congress. 24-27 April 2019, İstanbul-Turkey (Poster bildirisi).

Özüpek, B., Pekacar, S., Bulut, S., Ekin, H.N., Aslan, M., Deliorman Orhan, D. Investigation of *Geranium lucidum* L. Extracts in Terms of Enzyme Inhibitor Activity, Antioxidant Activity and Chemical Content. 5th International Eurasian Congress on Natural Nutrition, Healthy Life and Sport. 2-6 October 2019, Ankara, Turkey.

Bulut S., Aysal A.İ., Deliorman Orhan D. The problem of pyrrolizidine alkaloid in herbal tea used in children's gas pain. 3rd International Gazi Pharma Symposium Series, 8-10 September 2021. Ankara-Turkey.

Ulusal hakemli olmayan popüler mesleki dergi ve kitaplarda yayımlanmış makale ve yazılar

Erdoğan Orhan, İ., Uludağ, O., Süntar, İ., Şahan, D., Bulut, S., Mancak Karakuş, M., Türkcanoğlu, G. Eczacılar için COVID-19 rehberi. TEİS yayınları, Ankara 2020.

Deliorman Orhan, D., Bulut, S. Çay Ağacı Yağı Mucize mi? *Eczacı Farmakope Dergisi*, 2018, 15, 32-34.

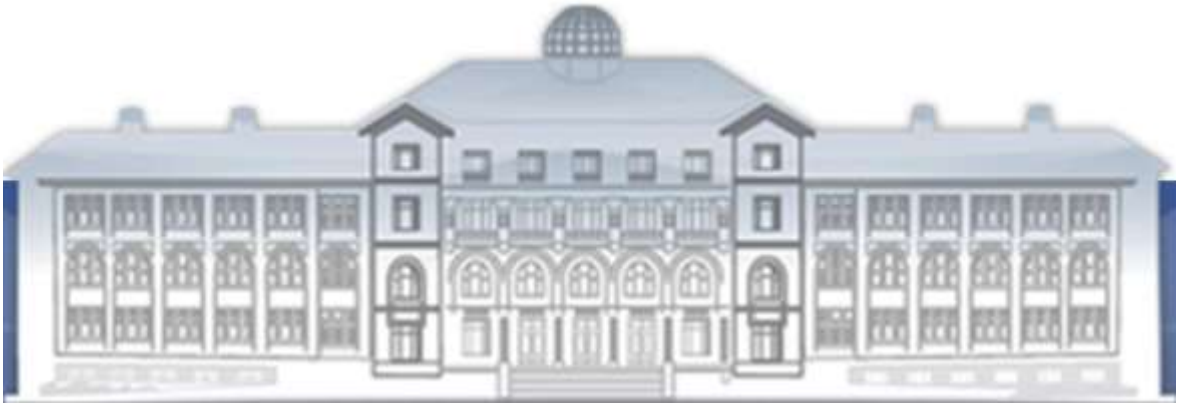
Deliorman Orhan, D., Bulut, S., Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Gıda Takviyeleri. *Özel Haber Aktüel-Literatür Göz*, 2021, 321, 18-21.

Deliorman Orhan, D., Karaçuha, S., Bulut, S. COVID-19 ve Melatonin Takviyeleri. Eczacı Farmakope Dergisi, 2021, 44, 4-7.

Hobiler

Yürüyüş, seyahat etmek





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..