



## BİLİMSEL GÖRÜŞ

### *Calendula officinalis* L. Bitkisinin Çiçek Kısmının Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş<sup>1</sup>

#### Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu

#### ÖZET

Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu tarafından, “Bitki Listesi”nin yeniden gözden geçirilmesi kapsamında, *Calendula officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *C. officinalis* L. bitkisi ABD’de “Genellikle Güvenli Kabul Edilir Maddeler” listesinde kayıtlı olduğu tespit edilmiştir.

Diğer taraftan *C. officinalis* L. bitkisinin diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, bitkinin çiçek kısmının gıda olarak kullanımının 9 ülkede pozitif, 4 ülkede koşullu pozitif ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan ülkelerin 2'sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin hiç birinde, *C. officinalis* L. Bitkisine yer verilmemiştir. BELFRIT Listesinde *C. officinalis* L. bitkisi yer almakta olup, kullanılan kısmının toprak üstü kısmı olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan düzenlemeye göre *C. officinalis* bitkisi için “Hamileler ve karaciğer problemleri için tavsiye edilmez.” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Ayrıca bitkinin gebelik dönemi dışında toksisite potansiyelini gösterir nitelikte bir bilimsel yayına ulaşılmamıştır. Ancak ekstrenin gebeliğin fetal periyodunda uygulanmasının gebelerde toksisiteye neden olduğu; Hırvatistan’da ise *C. officinalis* L. bitkisini içeren takviye edici gıdalarda “Hamileler ve emzirenler için tavsiye edilmez.” uyarısının tüketiciye bildirilmesi yönünde bir yasal düzenleme bulunduğu tespit edilmiştir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *C. officinalis* L.’nin çiçek kısmı ile bu kısımlardan elde edilen ekstre ve ekstraktının gıdalarda kullanılabileceği, ancak bunları içeren ürünlerde hamileler ve emzirenler için uyarıya yer verilmesi gerektiği değerlendirilmiştir. Buna göre; bitkinin çiçek kısmı ile bunların ekstre ve ekstraktlarının Bitki Listesindeki durumunun, bahse konu bitki kısmı ve ekstre/ekstraktlarını içeren ürünlerin üzerinde “Hamileler ve emzirenler tarafından kullanılmamalıdır.” uyarısının bulunması koşulu ile pozitif (P) olarak belirlenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2020

<sup>1</sup> 17/11/2017 tarihli Komisyon toplantısında yapılan değerlendirmelere istinaden hazırlanmış ve 17/11/2017 tarihli toplantıda kabul edilmiştir. 03/02/2019 tarihinde ilgi tarafların değerlendirmesi için görüşe açılmış, 24/12/2020 tarihli toplantıda görüş değerlendirmesi tamamlanarak kabul edilmiştir.



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

---

**ANAHTAR KELİMELER**

*Calendula officinalis*, nergis, aynı safa, çiçek, bitki listesi.



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	1
İÇİNDEKİLER.....	3
KONUNUN GEÇMİŞİ .....	4
GÖREV TANIMI.....	4
DEĞERLENDİRME .....	5
1. Bitkinin Tanımlanması.....	5
2. Bitkinin Çiçek Kısmının Kimyasal Yapısı.....	5
3. Bitkinin Çiçek Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler .....	5
4. Bitkinin Çiçek Kısmının Etkisi ile İlgili Bilgiler .....	6
5. Bitkinin Çiçek Kısmının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler .....	9
6. Bitkinin Çiçek Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler .....	9
7. Etkileşim Bilgileri .....	11
8. Bitkinin Çiçek Kısmının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu	11
9. Kısıtlamalar ve Uyarılar.....	19
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	19
KAYNAKLAR.....	20
KISALTMALAR .....	26



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

## KONUNUN GEÇMİŞİ

Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından 2005 yılında kurulan Bitki Değerlendirme Komisyonu'nun, Almanya, İngiltere, İtalya ve Belçika'da uygulamada olan bitki listelerini gözden geçirerek oluşturduğu ilk "Bitki Listesi" 31/01/2006 tarihinde yayımlanmıştır. Söz konusu bitki listesinde zaman içinde gelen talepler doğrultusunda çeşitli güncellemeler yapılmıştır. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı olarak yeniden yapılanmasının ardından 2012 yılında, gıdalarda kullanılacak bitkiler ve bitkisel preparatların güvenilirlik değerlendirmesinin yapılabilmesi amacıyla Gıda Olarak Kullanılacak Bitkiler Komisyonu kurulmuştur.

Bakanlığın, 2006 - 2012 yılları arasında gerçekleştirdiği Bitki Listesine ilişkin uygulamalar sırasında, liste ile ilgili bazı değişiklik ihtiyaçları ortaya çıkmış ve ayrıca çeşitli taraflardan gelen talepler olmuştur. Bunun üzerine Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Gıda Olarak Kullanılacak Bitkiler Komisyonu tarafından Bitki Listesinin yeniden gözden geçirilmesini, listede yer alan bitkilerin güvenilirlik değerlendirmesinin güncel bilimsel çalışmalar ışığında tekrar yapılmasını ve yapılan değerlendirmeye göre bitkilerin listedeki durumunun güncellenmesini talep etmiştir.

Diğer taraftan Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü Bitki Listesinde yer almayan bitkilerin Bitki Listesine eklenmesi veya Bitki Listesinde yer alan ancak kullanılan kısmında güncelleme yapılması istenen bitkiler ile ilgili üçüncü taraflardan gelen taleplerin bilimsel çalışmalar çerçevesinde güvenilirlik değerlendirilmesi yapılması; değerlendirmenin ardından bahsi geçen bitkinin/bitki kısmının Bitki Listesine eklenmesi görevini de Gıda Olarak Kullanılacak Bitkiler Komisyonuna vermiştir.

Bitki Listesinde yer alan bitkilerden biri olan *Calendula officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmının kullanımı, ilk yayımlanan listede pozitif (P) olarak yer almıştır.

## GÖREV TANIMI

Bitki Listesinin yeniden gözden geçirilmesi kapsamında, mevcut Bitki Listesinde çiçek kısmının kullanımı açısından pozitif (P) olarak yer alan *Calendula officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmının güvenilirlik değerlendirmesinin güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılması ve yapılan değerlendirmeye göre bitkinin listedeki durumunun güncellenmesi.



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

## DEĞERLENDİRME

### 1. Bitkinin Tanımlanması

**Familyası:** Asteraceae (Lim, 2014).

**Bilimsel (Latince) adı:** *Calendula officinalis* L. (Lim, 2014)

**Sinonimleri:** *Calendula aurantiaca* Kotschy ex Boiss., *Calendula eriocarpa* DC., *Caltha officinalis* (L.) Moench (The Plant List, 2020).

**Türkçe adı:** Aynısafa (Lim, 2014), Altıncık, Öküzgözü (Baytop, 1994; 1999), Susi (Tanker ve ark., 2007).

**İngilizce adı:** Calendula, Common Marigold, Garden Marigold, Marigold, Pot Marigold (Lim, 2014).

**Kullanılan kısımları:** Çiçek (Deniz ve ark., 2010)

### Kullanılan kısımların elde edilme yöntemleri ve kullanım şekli

Bitkinin çiçekli kısmının tentür (%10), çay (infüzyon), dekoksiyon, sıvı ekstrakt şeklinde farklı dozaj formlarının bulunduğu bildirilmektedir. 1-2 çay kaşığı bitkinin 150 mL sıcak suyla infüzyonu ile çay şeklinde; 250-500 mL suya 2-4 mL tentürün ilavesiyle veya % 40' lık etanol ile hazırlanan 1:1'lik sıvı ekstraktının 0.5-1 mL'sinin terletici amaçla kullanılabileceği bildirilmektedir (PDR for Herbal Medicines, 2007).

Bitkisel preparatlarının; etanollü sıvı ekstrat (1:1 ve 1:1.8-2.2; % 40-50 h/h etanol ile), tentür (1:5; % 70-90 h/h etanol ile), merhem ve ufalanmış bitkisel madde formunda bulunduğu belirtilmektedir (EMA, 2008).

### 2. Bitkinin Çiçek Kısmının Kimyasal Yapısı

Bitkinin çiçek kısımlarında yer alan bileşiklerin başlıcaları şunlardır: Triterpen saponinler (% 2-10) [glikozitler A ila F (mono- veya bisdemosidik oleanolik asit glikositleri)], triterpen alkoller [triterpen monoller (% 0.8), triterpen dioller (% 4) ve triterpen trioller (lupeol, taraxasterol, psi-taraxasterol, faradiol, arnidiol, bunların mono- ve diesterleri (başlıca asetik asit, laurik, miristik ve asit bileşiği olarak palmitik asit)], flavonoidler [(% 0.3 - 0.8) izoramnetin ve kersetin], hidrosikumarinler (skopoletin, umbelliferon, eskuletin), karotenoidler (lutein, zeaksantin), uçucu yağlar (% 0.2), suda çözünen polisakkaritler [(% 15) rhamnourabinogalakatanlar, arabinogalakatanlar] taşıdığı belirtilmektedir (PDR for Herbal Medicines, 2007).

### 3. Bitkinin Çiçek Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

#### Gıdalarda kullanımı

Bitki çiçek ve yapraklarının yenilebilir nitelikte olduğu, taze çiçeklerinin salatalarda, krema ve omlet yapımında; kuru çiçeklerinin ise çorba, kek, içecek ve unlu mamullerde lezzet verici olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Ayrıca çiçeklerinden elde edilen sarı renkli boyanın



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

tereyağı, peynir, içecek, pirinç, çorba, şekerleme ve unlu mamuller için renklendirici olarak kullanıldığı, çiçek ve çiçek yapraklarından ise bitki çaylarının hazırlanabildiği bilgisine yer verilmiştir (Lim, 2014).

Bitkinin kurutulmuş çiçeklerinin baharat olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Re ve ark., 2009).

*C. officinalis* L. bitkisi Amerika Birleşik Devletleri Federal Tüzüğü'nün "Gıda ve İlaç" başlıklı kısmının "Genel Olarak Güvenilir Kabul Edilen (GRAS) Maddeler" bölümünde yer almaktadır. GRAS listelerinde, *C. officinalis* L. bitkisinin baharat, çeşni ve aroma verici olarak kullanımı güvenilir olarak kabul edilmektedir (E-CFR, 2017).

#### **Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı**

*Calendula officinalis* L., dünyanın pek çok yerinde olduğu gibi Avrupa, Çin ve Hindistan'da tıbbi olarak kullanılmaktadır. Bitkinin tamamı özellikle de çiçek ve yapraklarının antiflojistik, antiseptik, antispazmodik, laksatif, astrenjan, kolagog, ter verici, emenagog, uyarıcı ve yara iyileştirici olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Bitkinin; küçük deri yara ve enfeksiyonları, yanıklar, arı sokmaları, ısırıklar, güneş yanığı, burkulmalar, yaralar, ağız kuruluğu, ülserler, varisler ve kanser tedavisinde antienflamatuvar bir madde olarak Hint ve Arap kültürlerinde çok eski zamanlardan beri yaygın bir şekilde kullanıldığı bildirilmektedir. Ayrıca bitkinin yüksek ateş ve kronik enfeksiyonların tedavisinde, yara iyileşmesini hızlandırmak ve iltihabı önlemek için dahilen kullanıldığı belirtilmektedir. Bitki çiçeklerinin ise bitki çayı formunda bakterisit, antiseptik ve antienflamatuvar olarak varisleri hafifletmek amaçlı kullanıldığı bilgisine yer verilmektedir (Lim, 2014).

Bitkinin çiçeklerinden hazırlanan çayın antispazmodik, mide ülserlerinin yanı sıra oral ve farengial mukozanın enflamasyonu ile ilişkili rahatsızlığı hafifletmek amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir (Re ve ark., 2009). İtalya'da geleneksel tıbbi bitki olarak antipiretik ve antienflamatuvar amaçla etkilerinden faydalandığı bilgisine yer verilmektedir (Kemper, 1999).

#### **4. Bitkinin Çiçek Kısmının Etkisi ile İlgili Bilgiler**

##### **Antioksidan etki**

*C. officinalis* L. bitkisinin taze çiçeklerinden hazırlanan etanol ekstresinin süperoksit radikal, hidroksi radikal, nitrik oksit süpürücü (sırasıyla IC<sub>50</sub> değerleri 500 µg/mL, 480 µg/mL ve 575 µg/mL) ve lipid peroksidasyon inhibe (IC<sub>50</sub> =2000 µg/mL) edici etkisinin saptandığı belirtilmiştir. Ayrıca ekstrenin *in vivo* sistemde makrofaj süperoksit üretimini değişen doz ve oranlarda inhibe ettiği, farelerde oral dozlarının katalaz aktivitesini ve glutasyon düzeylerini yükselttiği bildirilmiştir. Veriler doğrultusunda, *C. officinalis* L. bitkisinin önemli düzeyde *in vitro* ve *in vivo* antioksidan aktivitesinin bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (Preethi ve ark., 2006).



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

*C. officinalis* L. bitkisinin sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda koruyucu etkisinin incelendiği bir araştırmada; 23 gün süresince intragastrik yolla bitki çiçeklerinden hazırlanan etil alkol ekstresinin uygulandığı sıçanlarda akciğer, kalp, beyin ve serum örneklerinde saptanan enzimatik ve non enzimatik antioksidan düzeylerine dayalı bir incelemede bulunulmuştur. Ulaşılan veriler doğrultusunda bitki ekstresinin, subakut sigara maruziyetinin neden olduğu hücrel hasara karşı koruyucu rolünün bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (Özkol ve ark., 2012).

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçek ve yapraklarından hazırlanan sıcak su ekstresinin antioksidan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ekstrenin sıçan karaciğer ve beyin homojenatlarında farklı prooksidanların neden olduğu lipid peroksidasyonu etkin bir şekilde önlediği belirlenmiştir. Ekstrelerin serbest radikal süpürücü etkilerinin de saptandığı çalışmada, *C. officinalis* L. bitkisinin belirgin bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve oksidatif stresle ilişkili hastalıklara karşı etkin bir şekilde kullanılabilceği sonucuna ulaşılmıştır (Sabır ve ark., 2015).

Bitkinin çiçekli bölümlerinden hazırlanan hidroalkollü ekstresinin antioksidan aktivitesinin incelendiği bir araştırmada; ekstrenin DPPH inhibisyon deneyinde IC<sub>50</sub> değeri 65.19 µg/mL olarak, FRAP deneyi ile total antioksidan kapasitesinin ise 3479.5 µM Fe<sup>2+</sup> eq/mg olarak saptandığı bildirilmiştir (Farahpour, 2014).

#### **Antikanser/Antiproliferatif etki**

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin (lazer radyasyon işlemi uygulanan) antitümoral etkisinin incelendiği bir araştırmada ekstrenin lösemi, melanoma, fibrosarkom, meme, prostat, serviks, akciğer, pankreas ve kolorektal kanser hücre hatlarında % 70-100 oranında tümör hücre proliferasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Aynı zamanda ilgili araştırmada ekstrenin, insan Andro 2 melanoma hücrelerini taşıyan nud (çıplak) farelerde tümör hücre gelişimini inhibe ettiği ve farelerin hayatta kalma oranlarını uzattığı belirlenmiştir (Jiménez-Medina ve ark., 2006).

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçek ekstresinin antimetastazik etkisi; akciğer metastazı oluşturulan C57BL/6 farelerde yaşam süresi, akciğer tümör nodül sayısı, histopatolojik muayene ve metastazla ilişkili çeşitli biyokimyasal analiz bulgularına dayalı bir şekilde değerlendirilmiştir. Ulaşılan veriler doğrultusunda *C. officinalis* çiçeklerinin metastazda yer alan anahtar enzimleri inhibe ederek antimetastazik etkiye neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Preethi ve ark., 2010).

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan heptan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin insan deri fibroblast ve insan meme kanser hücrelerinin gelişimi üzerine etkilerinin denendiği bir araştırmada tüm ekstrelerinin 75 µg/ml üzeri konsantrasyonlarının her iki hücre tipi için toksik etkili bulunduğu belirtilmiştir (Matysik ve ark., 2005).

#### **Antienflamatuvar etki**



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

*C. officinalis* L. çiçek ekstresinin antienflamatuvar etkisinin incelendiği bir araştırmada; farelerde bitki ekstresinin oral yolla uygulanan 250 ve 500 mg/kg-va dozlarının karragen (% 50.6-65.9 karragen ile oluşturulan) ve dekstran (% 41.9- 42.4 dekstran ile oluşturulan) ile oluşturulan pençe ödemi inhiye ettiği saptanmıştır. Ayrıca ilgili araştırmada *Calendula* ekstresinin TNF- $\alpha$  üretimini, IL- 1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  proenflamatuvar sitokinini, akut faz protein, C-reaktif proteinlerinin artan düzeylerini, fare dalağında COX-2 düzeylerini ve prostaglandin sentezini inhiye ettiği tespit edilmiştir (Preethi ve ark., 2009).

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçekli kısımlarından hazırlanan hidroalkollü ekstrenin antienflamatuvar etkisinin test edildiği bir çalışmada; karragen ile pençe ödemi oluşturulan sıçanlarda ekstrenin (200 ve 400 mg/kg-va) oral yolla uygulandığı sıçanlarda 2. saatte antienflamatuvar etkinin görüldüğü belirtilmiştir (Farahpour, 2014).

### **Antinosiseptif etki**

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçekli kısımlarından hazırlanan hidroalkollü ekstrenin antinosiseptif etkisinin incelendiği *in vivo* araştırmada; farelerde gerçekleştirilen asetik asit kıvrınma ve kuyruk tutulma test sonuçlarına göre bitki ekstresinin doza (200 ve 400 mg/kg-va, PO) bağlı şekilde antinosiseptif etkili olduğu belirlenmiştir (Farahpour, 2014).

### **Antimikrobiyel etki**

*C. officinalis* L. çiçek petallerinden hazırlanan metanol, aseton ve sulu ekstrelerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. ve *Pseudomonas aeruginosa* ya karşı *in vitro* antibakteriyel etkilerinin test edildiği bir araştırmada ekstrelerin değişen derecelerde antibakteriyel aktivite sergiledikleri belirlenmiştir (Chandurkar ve ark., 2005).

*C. officinalis* L. petallerinden hazırlanan etanol, metanol ekstrelerin çeşitli klinik patojenlere karşı antimikrobiyel aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada; bakterilerin çoğuna karşı metanollü ekstrenin daha yüksek antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca her iki ekstrenin test edilen mantar izolatlarına karşı mükemmel antifungal aktivite sergilediği de belirtilmiştir (Efstratiou ve 2012).

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan metanollü ekstrenin *Klebsiella pneumoniae* izolatlarına (n=10) karşı bireysel ve sefotaksim ile kombine etkilerinin incelendiği bir araştırmada bitki ekstre ve sefotaksimin MİK değerlerinin 350-400  $\mu$ g/ml aralığında olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ilgili çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarına karşı ekstre ve sefotaksimin fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu saptanmış ve izolatların % 40'da sinerjistik etkileşimin olduğu bildirilmiştir (Shah ve Williamson, 2015).

### **Antiviral etki**

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan ekstrenin doza ve zamana bağlı bir şekilde immunodefisiens virüs tip 1 (HIV-1) ters transkripsiyon aktivitesini inhiye ettiği bildirilmiştir (Lim, 2014).





[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

### **Hepatoprotektif etki**

Deneyssel olarak karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda *C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan sulu etanollü ekstrenin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ekstrenin düşük dozlarının (0.1-2.5 mg/kg) karaciğerde koruyucu etkinlik gösterirken 10 mg/kg üzeri dozlarının hepatosit odaklarında değişimlere neden olduğu saptanmıştır (Barajas-Farias ve ark., 2006).

### **Spazmojenik ve Spazmolitik etki**

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan su-etanol ekstrenin doza (0.03–3.0 mg/ml) bağlı bir şekilde tavşan ince bağırsak bölümünde spontan ve potasyum kaynaklı kasılmaları gevşettiği saptanmıştır. İlgili araştırmada bitki ekstresinin kalsiyum kanal blokajına ve kolinerjik aktiviteye neden olan spazmolitik ve spazmojenik bileşikler taşıdığı sonucuna ulaşıldığı belirtilmiştir (Bashir ve ark.,2006).

### **Uterotonik etki**

*C. officinalis* L. bitkisinin su ekstresinin izole tavşan ve kobay uterusunda tonusu artırıcı etkisinin saptandığı bildirilmiştir (Lim, 2014).

### **5. Bitkinin Çiçek Kısmının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler**

Bitkinin terapötik doz ve uygun kullanım durumlarında herhangi bir yan etkinin olmadığı belirtilmiştir. Deriye temas durumunda duyarlılık potansiyelinin düşük olduğu, Calendulanın % 10'luk tentürünün 1032 hastada patch test sonuçlarının ise sadece 2 kişide pozitif deri reaksiyonu verdiği bildirilmiştir (PDR for Herbal Medicines, 2007).

### **6. Bitkinin Çiçek Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler**

*C. officinalis* L. bitkisi Amerika Birleşik Devletleri Federal Tüzüğü'nün "Gıda ve İlaç" başlıklı kısmının "Genel Olarak Güvenilir Kabul Edilen (GRAS) Maddeler" bölümünde yer almaktadır (E-CFR, 2017). Diğer bir kaynakta ise bitkinin kurutulmuş çiçeklerinin baharat olarak kullanıldığı ve FDA'nin yanı sıra FEMA tarafından GRAS kategorisinde kabul edildiği bilgisine yer verilmiştir (Re ve ark., 2009).

### **Akut toksisite**

Sıçanlarda yapılan akut toksisite çalışmasında *C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan tozun 2000 mg/kg (PO) dozda herhangi bir toksisite bulgusuna neden olmadığı belirlenmiştir. İlgili araştırmada bitki ekstresinin subakut toksisitesinin düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Lagarto ve ark, 2011). Yapılan başka bir akut toksisite çalışmasında ise *C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan hidroalkollü ekstrenin 5 g/kg kadar varan dozlarının oral yolla uygulandığı sıçan ve farelerde her hangi bir toksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir (Silva ve ark., 2007).



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

### **Subakut/Subkronik toksisite**

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan hidroalkollü ekstrenin 30 gün süresince oral yolla 0.025, 0.25, 0.5 ve 1.0 g/kg dozlarının uygulandığı sıçanlarda kontrol grubuna göre hematolojik değişikliklerin saptanmadığı ancak kan üre azotu ve alanin transaminaz düzeylerinde doza bağlı artış gösteren yükselmelerin saptandığı belirtilmiştir. Beyin, böbrek ve kalpte gerçekleştirilen morfolojik incelemede herhangi bir değişikliğin saptanmadığı araştırmada, akciğer ve karaciğerde yangı odakları belirlenmiştir. Ulaşılan veriler doğrultusunda bitki ekstresinin sıçanlarda toksik olmadığı sonucuna ulaşıldığı belirtilmiştir (Silva ve ark, 2007).

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin oral yolla 90 gün süresince uygulandığı (50, 250 ve 1000 mg/kg-gün) sıçanlarda kan biyokimyasal ve doku histopatolojisine dayalı incelemelerde bulunulmuştur. Bitki ekstresinin 90 gün süresince uygulandığı sıçanlarda hemoglobinin, eritrosit, kanın pıhtılaşma süresi, AST, ALT, alkalik fosfataz düzeylerinin etkilendiği, histopatolojik muayenede ise karaciğer parankiminde hafif düzeyde anormalliklerin görüldüğü saptanmıştır. İlgili araştırmada bitki ekstresinin subakut toksisitesinin düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Lagarto ve ark., 2011).

### **Kronik toksisite**

Bitkinin çiçek kısmının kronik toksisitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

### **Genotoksisite**

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan hidroalkolik ekstrenin *in vitro* genotoksisite potansiyelinin değerlendirildiği bir araştırmada; Ames deneyinde negatif sonuç bulunurken, bir diğer genetik test sisteminde (mitotik rekombinasyon) pozitif sonuç alınmıştır. Ancak aynı araştırmada ekstrenin 1 g/kg oral dozunun 2 gün süresince uygulandığı farelerde üzerinde yapılan mikronükleus testinde genotoksik olmadığı gösterilmiştir (Ramos ve ark., 1998).

*C. officinalis* L. Bitkisinin çiçek ve yapraklarından hazırlanan sıcak su ekstresinin genotoksik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada; sağlıklı insan lenfositlerinde ekstrenin test edilen hiçbir konsantrasyonunun (200, 250 ve 400 µg/mL) genotoksik etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir (Sabır ve ark., 2015).

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan su (AE), sulu etanol (AEE), etanol (EE), ve kloroform (CE) ekstrelerinin dietilnitrozamin (DEN) ile programsız DNA hasarı oluşturulan sıçan karaciğer hücreleri üzerine etkilerinin incelendiği bir araştırmada; AE ve AEE ekstrelerinin düşük (ng/ml) konsantrasyonlarının DEN'in etkilerine karşı koruyucu özellik gösterdiği belirlenmiştir. Aynı araştırmada AE ve AEE ekstrelerinin yüksek (g/ml) konsantrasyonlarının ise genotoksik etkili oldukları bildirilmiştir (Perez-Carreo ve ark., 2002).



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

### Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

*C. officinalis* L. çiçeklerinden hazırlanan hidroalkollü ekstratlarının 0, 0.25, 0.5 ve 1.0 g/kg dozlarının 60 gün süresince uygulandığı erkek sıçanlar ile 53- 60 günlerde çiftleştirilen dişi sıçanlarda üreme parametreleri yönünden gerçekleştirilen incelemelerde bitki ekstresinin ne erkek fertilitasını ne de gebeliğin ilk ve orta dönemlerinde toksik bir etkiye neden olmadığı belirlenmiştir. Ancak ekstrenin gebeliğin fetal periyodunda uygulanmasının gebelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (Silva ve ark., 2009).

### 7. Etkileşim Bilgileri

Sedatif medikasyonla birlikte *Calendula* verilen hayvanlarda uykuda kalma zamanının uzadığını gösteren hayvan çalışmaları doğrultusunda bazı herbalistlerin sedatif alan kişilerin *Calendula*'yı dikkatle kullanmalarını önermektedir. Ancak insanlarda bu tip etkileşimin değerlendirildiği hiçbir çalışma bulunmadığı belirtilmektedir (Kemper, 1999).

### 8. Bitkinin Çiçek Kısmının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2012 yılında yayımlanan “*Gıda veya takviye edici gıdalarda kullanıldığında insan sağlığı endişesi doğurması muhtemel maddeleri doğal olarak içerdiği bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel veri tabanında Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu veri tabanında yer alan listede *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısımları yer almaktadır. Bitkinin hidroalkollü ekstraktının 30 gün süreyle 1 g/kg dozda sıçanlara uygulandığında üre ve transaminazların arttığı belirtilmiştir. Ayrıca bitkinin hidroalkollü ekstraktının erkek fertilitesi ile gebeliğin ilk ve orta dönemlerinde toksik etkiye neden olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte bitki ekstraktının gebeliğin fetal dönemi boyunca uygulandığında gebelerde toksisiteye neden olduğu bilgisine yer verilmiştir (EFSA, 2016)).

Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği (THIE) tarafından yayımlanan “*Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi*”nde, *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmı yer almaktadır (THIE, 2020).

*C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 1’de verilmiştir. Gıda olarak kullanım konusunda bilgi veren bitki listelerinin bulunduğu ülkelere bakıldığında, *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmı kullanımının 9 ülkede pozitif, 4 ülkede koşullu pozitif, ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan ülkelerin 2’sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin hiç birinde, *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir. BELFRIT Listesinde *C. officinalis* L. bitkisi yer almakta olup, kullanılan kısmının toprak üstü kısmı olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan düzenlemeye göre



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

*C. officinalis* L. bitkisi için “Hamileler ve karaciğer problemleri için tavsiye edilmez.” uyarılarının tüketicilere bildirilmesi gerektiği belirtilmektedir (BelFrIt List, 2017).



**Tablo 1.** *Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu

Kullanılan kısım	Almanya <sup>1</sup>	Avusturya <sup>2</sup>	Belçika <sup>3</sup>	Bulgaristan <sup>4</sup>	Çek Cumhuriyeti <sup>5</sup>	Danimarka <sup>6</sup>	Estonya <sup>7</sup>	Finlandiya <sup>8</sup>	Fransa <sup>9</sup>	Hırvatistan <sup>10</sup>	Hollanda <sup>11</sup>	İngiltere <sup>12</sup>	İrlanda <sup>13</sup>	İsveç <sup>14</sup>	İsviçre <sup>15</sup>	İtalya <sup>16</sup>	İzlanda <sup>17</sup>	Letonya <sup>18</sup>	Macaristan <sup>19</sup>	Norveç <sup>21</sup>	Polonya <sup>22</sup>	Romanya <sup>23</sup>	Rusya <sup>24</sup>	BelFrIt
	T	T	M	M	M	T	Mt	Tt	M/Mt	M	M	T	T	T	T	M/T	T	Tt	T	M	T	M	M	
Çiçek	P	P	P*	YA	YA	P*	LY	LY	P	P*	YA	P	YA	P*	YA	P	P	YA	YA	P	P	P	YA	P*

M (Mevzuat): Mevzuat olarak yayımlanmıştır.

Mt (Mevzuat-tıbbi kullanım): Mevzuat olarak yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı hakkında bilgi vermektedir.

T (Tavsiye): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır.

Tt (Tavsiye-tıbbi kullanım): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı hakkında bilgi vermektedir.

M/T (Mevzuat/Tavsiye): İtalya'da, pozitif ve negatif olarak iki ayrı liste yayımlanmıştır. Pozitif liste mevzuat, negatif liste ise tavsiye/kılavuz niteliğindedir.

N: Negatif

P: Pozitif

P\*: Koşullu pozitif

LY (Liste Yok): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren bir liste bulunmamaktadır.

YA (Yer Almıyor): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren listede yer almamaktadır.

NOT: Ülke adlarının yanında bulunan rakamlar ile ifade edilen açıklamalar, sayfa 14'den itibaren verilmiştir.



T.C.  
TARIM ve ORMAN BAKANLIĞI  
Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü

<sup>1</sup> Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi tarafından “*Yetkili Federal Hükümet ve Federal Eyalet Otoritelerinin Maddeler Listesi: ‘Bitkiler ve Bitki Kısımları’ Kategorisi*” başlıklı bir doküman yayımlanmıştır. Bu doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda yer alan bitki listesinde, *C. officinalis* L. (sinonim: *C. officinalis* var. *anemonaeflora* HORT., *C. officinalis* var. *hortensis* FIORI, *C. santamaria* FONT-QUER, *Caltha officinalis* MOENCH)’nin çiçek kısmı yer almaktadır. Bitkinin çiçek kısmı hem “gıda (çay)”, hem de “geleneksel tıbbi ürün” sınıfına dâhil edilmiştir. (BVL, 2016).

<sup>2</sup> *Avusturya Federal Çalışma, Sosyal İşler, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Bakanlığı* tarafından yayımlanan doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda gıdalara yönelik olarak “Pozitif Liste” ve “Negatif Liste” olmak üzere iki ayrı bitki listesi bulunmaktadır. Ayrıca “Çay ve Çay Benzeri Ürünler” ile ilgili başka bir doküman daha bulunmakta olup “Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olan Ek-1 Listesi” ile “Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olmayan Ek-2 Listesi” yer almaktadır. *C. officinalis* bitkisini çiçek kısmı hem “Pozitif Liste”de hem de “Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olan Ek-1 Listesi”nde yer almaktadır (BMASGK, 2019).

<sup>3</sup> Belçika’da 1997 yılında “*Bitki ve Bitkisel Preparatlardan Oluşan veya Bunları İçeren Gıdaların Üretimi ve Ticaretine İlişkin Kraliyet Kararnamesi*” yayımlanmıştır. En son 2014 yılında güncellenmiş olan bu Kararnamede, üç ayrı bitki listesi bulunmaktadır: *Gıda Olarak veya Gıdalarda Kullanılmayan Tehlikeli Bitkiler Listesi (Liste 1)*, *Yenilebilir Mantarlar Listesi (Liste 2)* ve *Bildirimi Zorunlu Olan Dozu Belirlenmiş Bitkiler Listesi (Liste 3)*. Liste 3, takviye edici gıdalarda kullanılabilen bitkileri içermektedir. *C. officinalis* L. Liste 3’te yer almaktadır. Söz konusu listede, bitkinin kullanımına izin verilen kısmının toprak üstü kısmı olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan düzenlemeye göre *C. officinalis* L. bitkisi için “Hamileler ve karaciğer problemleri için tavsiye edilmez.” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir (SPSCAE, 2017).

<sup>4</sup> Bulgaristan Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Takviye Edici Gıdalara İlişkin 47/2004 Sayılı Yönetmelik*”in Ek 4’ünde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilmeyen Bitkiler ve Bitki Kısımları*” listesi bulunmaktadır. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (MHB, 2004).

<sup>5</sup> Çek Cumhuriyeti Resmi Gazetesi’nde yayımlanan “*Takviye Edici Gıdalar İçin Gereklikler ve Gıda Maddelerine Besin Öğelerinin İlave Edilmesine İlişkin 58/2018 Sayılı Tüzük*” kapsamında bitkilerle ilgili iki liste bulunmaktadır. Tüzüğün “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Diğer Bazı Maddelerin Kullanım Şartları*” başlıklı Ek-1’inde bulunan 1 nolu listede bazı bitkilerin kullanım şartları belirlenmiştir. Aynı Tüzüğün “*Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Diğer Maddeler*” başlıklı Ek-2’sinde yer alan Tablo 1’de ise “*Gıda*



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Bitkiler” listesi bulunmaktadır. Söz konusu Tüzük kapsamında *C. officinalis* bitkisine yer verilmemiştir (CR, 2018).

<sup>6</sup> Danimarka Teknik Üniversitesi Ulusal Gıda Enstitüsü tarafından yayımlanan ve Danimarka Veteriner ve Gıda İdaresi tarafından referans olarak kullanılmakta olan “*Bitki Listesi: Takviye Edici Gıdalarda ve Bitkisel Çaylarda Kullanılan Bitkiler, Mantarlar ve Bunların Kısımlarının Değerlendirilmesi*” başlıklı dokümanda, gıdalarda kısıtlı olarak kullanılabilen veya kullanımı uygun görülmeyen bitkilere yer verilmiştir. İlk olarak 1998 yılında yayımlanan söz konusu dokümana 2011 yılında yayımlanan bir liste ile ilaveler ve güncellemeler yapılmıştır. Yayımlanan ilk listede *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek ve toprak üstü kısmı yer almakta olup değerlendirmeye alınan günlük doz miktarının çiçek kısmı için 2 g, toprak üstü kısmı için ise 200 mg düzeyinde olduğu belirtilmiştir (DTU, 1998; DTU, 2011).

<sup>7</sup> Estonya Devlet İlaç Ajansı (Ravimiamet) tarafından “*Tedavi Edici Özellikleri Tanımlanmış Olan Tıbbi Bitkiler Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (Ravimiamet, 2018).

<sup>8</sup> Finlandiya İlaç Ajansı tarafından “*Tıbbi Kullanımı Olan Bitkiler Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (FIMEA, 2019).

<sup>9</sup> Fransa’da 2014 yılında yayımlanan “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Mantarlar Dışındaki Bitkiler Listesinin ve Kullanım Koşullarının Belirlenmesi Hakkında 24 Haziran 2014 Tarihli Karar*”ın ekinde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*” bulunmaktadır. En son Temmuz 2020’de güncellenen bu düzenleme, Fransa Dış Ticaret, El Sanatları, Tüketim, Sosyal ve Dayanışma Ekonomi Bakanlığı tarafından yürütülmektedir (Legifrance, 2020). Diğer taraftan, Fransa Sosyal İşler ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “*Halk Sağlığı Tüzüğü*”nün D4211-11 nolu maddesinde, “*Eczacılar dışındaki kişiler tarafından satılabilen tıbbi bitkiler veya bitki kısımları listesi*” de bulunmaktadır (Legifrance, 2008). *C. officinalis* L.’nin çiçek durumu kısımları “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*”nde yer almaktadır (Legifrance, 2019).

<sup>10</sup> Hırvatistan Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Takviye Edici Gıdalara İlişkin Yönetmeliğin Değiştirilmesi Hakkında Yönetmelik*”in Ek 3’ünde takviye edici gıdalarda kullanılmak üzere “*İzin Verilen Bitkiler ve Mantarlar Listesi*” bulunmaktadır. Liste kapsamında yer alan bitkilerin bazıları için kısıtlamalar ve kullanım koşulları da bildirilmiştir. *C. officinalis* L. bitkisi bu listede bulunmakta olup, kullanımı için bazı uyarılar belirlenmiştir. Yapılan düzenlemeye göre: “*Hamileler ve emzirenler için tavsiye edilmez.*” uyarısının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir. Söz konusu listede, bitkinin kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir (MZ, 2013).

<sup>11</sup> Hollanda’da Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Bitkisel Maddelere İlişkin Kararname*”de bitkisel ürünlerle ilgili düzenlemelere yer verilmiştir.



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

Kararnamenin Ek 1'inde listelenen bitkiler için pirolizidin alkaloitlerinin limiti 1 mg/kg olarak belirlenmiş ve aristolohik asit ve yohimbin alkaloidinin kullanımı yasaklanmıştır. Aynı Kararnamenin Ek 2'sinde ise gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitkiler ve mantarlar belirlenmiştir. Söz konusu Kararnamede *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (VWS, 2001).

<sup>12</sup> İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından “*Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri*” başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Bu listede *C. officinalis* L. bitkisi yer almaktadır. Bitkinin tıbbi, gıda, kozmetik ve aromaterapi amaçlı kullanımının bulunduğu bildirilmiştir. Bitki çiçek kısmının gıda endüstrisinde tatlandırıcı ve renklendirici olarak kullanıldığı bildirilmektedir. *C. officinalis* L. için tıbbi amaçlı olarak kullanılan kısmın çiçekler (kurutulmuş veya lutein kaynağı olarak) olduğu belirtilmiştir (MHRA, 2005).

<sup>13</sup> İrlanda Sağlık Ürünleri Düzenleyici Otoritesi (HPRA) tarafından “*Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün Olarak Kabul Edilebilen Tıbbi Bitkiler Listesi*” yayımlanmıştır. Listede yer alan dipnotta, listede yer alan bitkilerden bazılarının, uygun dozlarda takviye edici gıda bileşenleri olarak da kabul edilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca, HPRA'nın resmi internet sitesinde yayımlanan açıklamalarda da tıbbi beyan taşımayan, ilaç tanımını karşılamayan ve ilgili gıda mevzuatına uygun olan bitkisel ürünlerin gıda veya takviye edici gıda olarak sınıflandırılabilmesi ve bu konudaki düzenlemelerin İrlanda Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından yapıldığı ifade edilmiştir. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (HPRA, 2011, 2015).

<sup>14</sup> İsveç Ulusal Gıda Ajansı tarafından yayımlanan bir doküman bitkilerle ilgili değerlendirmede; Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2016 yılında yayımlanan “*Gıda veya takviye edici gıdalarda kullanıldığında insan sağlığı endişesi doğurması muhtemel maddeleri doğal olarak içerdiği bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel veri tabanının kullanılmasına yönlendirmektedir. Söz konusu veri tabanında *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısımları yer almaktadır. Bitkinin hidroalkollü ekstraktının 30 gün süreyle 1 g/kg dozda sıçanlara uygulandığında üre ve transaminazların arttığı belirtilmiştir. Ayrıca bitkinin hidroalkollü ekstraktının erkek fertilesi ile gebeliğin ilk ve orta dönemlerinde toksik etkiye neden olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte bitki ekstraktının gebeliğin fetal dönemi boyunca uygulandığında gebelerde toksisiteye neden olduğu bilgisine yer verilmiştir (NFA, 2020).

<sup>15</sup> İsviçre Gıda Güvenliği ve Veteriner Federal Ofisi ile İsviçre Federal İçişleri Bakanlığı (EDI) tarafından ortaklaşa yayımlanan “*Bitki Kökenli Gıdalar Yönetmelik*”in ekinde iki ayrı bitki listesi yer almaktadır. Söz konusu Yönetmelikte 2020 yılında yapılan değişikliklerle bu listeler şu şekilde düzenlenmiştir: “*Gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitki ve bitki kısımları listesi*” ve “*Sadece belirli gereksinimler altında piyasaya sürülebilecek yenilebilir mantarlar listesi*”. Söz konusu listelerde *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (BLV, 2020).





[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

<sup>16</sup> İtalya'da 2012 yılında yayımlanan “*Bitkiler ve Bitkisel Preparatların Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İlişkin Koşullar Hakkında Sağlık Bakanlığı Kararı*”nın ekinde “*İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)*” bulunmaktadır. *C. officinalis* L. bitkisi “*İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)*”nde yer almakta olup kullanılan kısmının kapitulum ve dilsî çiçekler olduğu belirtilmiştir (MDS, 2019)

<sup>17</sup> İzlanda İlaç Kurumu tarafından yayımlanan “*Tıbbi Ürünler Mevzuatına Göre Kurum Tarafından Gözden Geçirilen Bitkiler ve Diğer Organizmalar*” başlıklı dokümanda, bitkisel bileşenlerin yer aldığı bir liste oluşturulmuştur. Bu listede yer alan bitkiler, “ilaç olarak kabul edilmeyen bileşenler (A)” ve “ilaç sınıfına giren bileşenler (B)” şeklinde sınıflandırılmıştır. Söz konusu listede *C. officinalis* L. yer almakta olup “ilaç olarak kabul edilmeyen bileşenler (A)” grubuna dahil edilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili olarak bilgi verilmemiştir (LÍ, 2013).

<sup>18</sup> Letonya'nın Avrupa Komisyonuna sunduğu 2018/421/LV numaralı taslak dokümanda “Gıdalarda kullanımı yasaklanmış veya kısıtlanmış bitkiler, bitki kısımları ve diğer maddelere ilişkin yönetmelik”in ekinde bitki listeleri yer almaktadır. Söz konusu Yönetmelikte “*gıdalarda kullanılması yasak bitki ve bitki kısımları (Ek-1)*” ile “*gıdalarda kısıtlı kullanımı olan bitkiler ve bitki kısımları (Ek-2)*” ile ilgili listeler oluşturulmuştur. Söz konusu listelerde *C. officinalis* L. bitkisi yer almamaktadır (MR, 2018)

<sup>19</sup> Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü tarafından *OGYÉI Bilimsel Danışma Kurulunca Gıdalarda ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanılması Tavsiye Edilmeyen Bitkiler*” listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (OÉTI, 2013).

<sup>20</sup> Norveç İlaç Kurumu tarafından yayımlanan “*Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılması Hakkında 1565/1999 Sayılı Tüzük (İlaç Listesi, İstisna Listesi ve Bitki Listesi)*” kapsamında bir bitki listesi yer almaktadır. İlk olarak 1999 yılında yayımlanan Tüzük, en son 2017 yılında güncellenmiştir. Tüzükteki listede bulunan bitkiler “tıbbi amaç dışında kullanılanlar (H)”, “tıbbi amaçlı olarak kullanılanlar (L)” ve “sadece reçeteli ilaç olarak kullanılanlar (LR)” şeklinde sınıflandırılmıştır. Yapılan sınıflandırma, taze veya kurutulmuş bitkinin tamamı ve belirli kısımları için ve ayrıca bunların sulu ekstraktları için geçerlidir. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisi yer almakta olup, “tıbbi amaç dışında kullanılanlar (H)” grubuna dâhil edilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili olarak bilgi verilmemiştir (SLV, 1999; AESGP, 2012).

<sup>21</sup> Polonya Bitki Komitesi tarafından “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmı yer almaktadır (PKZ, 2013).

<sup>22</sup> Romanya'nın Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Dozu Belirlenmiş Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan İşlenmiş veya Kısmen İşlenmiş Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin İşlenmesi ve Pazarlanması Hakkında 244/2005*”



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

*Sayı Yönetmelik*"in ekinde üç ayrı bitki listesi yer almaktadır. Söz konusu Yönetmelikte 2014 yılında yapılan değişiklikle bu listeler şu şekilde düzenlenmiştir: *Liste 1 – Bitki kısımları veya türevleri insan tüketimi için tehlikeli olan bitki cinsleri ve türleri (Liste 1.A – Bitki kısımları veya türevleri insan tüketimi için tehlikeli olan bitki cinsleri; Liste 1.B - Bitki kısımları veya türevleri insan tüketimi için tehlikeli olan bitki türleri); Liste 2 – Takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen yenilebilir kültür mantarı ve yabani mantar türleri (Liste 2.A – Yenilebilir kültür mantarı türleri; Liste 2.B – Biyolojik çeşitliliği düzenleyen kurallara uyulması kaydıyla hasat edilebilen ve satılabilen yabani mantar türleri); Liste 3 – Takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen bitki türleri. C. officinalis* L. bitkisi Liste 3'de yer almakta olup, bitkinin kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir(MADR ve MS, 2014).

<sup>23</sup> Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “Sağlıkla İlgili Kuralların Kabulü Hakkında Karar” kapsamında bitkilere ilişkin düzenlemeler de yapılmıştır. Bu Kararın “*Biyolojik Aktif Maddeler ve Biyolojik Aktif Gıda Katkı Maddelerinin Üretiminde Kullanılması Durumunda İnsan Sağlığını Olumsuz Etkileyebilecek Kaynaklardan Elde Edilen Gıda Bileşenleri ve Ürünler*” başlıklı Ek 5b'sinde bitkiler yer almaktadır. Söz konusu ekte *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir (MHRF, 2011).

<sup>24</sup> “BELFRIT - Belçika, Fransa ve İtalya'nın yetkili otoriteleri, bitkilerin ve bitkisel preparatların takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin ulusal listelerini güncel bilimsel verilere göre gözden geçirmiş ve ortak bir liste oluşturmuşlardır. Bu liste BELFRIT Listesi olarak bilinmekte olup, “BELFRIT” terimi üç ülkenin adlarının ilk birkaç harfini temsil etmektedir. Takviye edici gıdalarda kullanılabileceği düşünülen bitkileri içeren bu liste üzerindeki çalışmalara devam edilmesi ve listenin zaman içinde yeniden güncellenebileceği öngörülmüştür. Listenin yasal bir bağlayıcılığı bulunmamakla birlikte, ülkeler arasındaki bitkisel takviye edici gıdalara ilişkin ticarete uygulamaların uyumlaştırılmasına yönelik olarak kullanılması hedeflenmiştir. *C. officinalis* L. bitkisi BELFRIT Listesinde yer almakta olup, kullanılan kısmının toprak üstü kısmı olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan düzenlemeye göre *C. officinalis* L. bitkisi için “Hamileler ve karaciğer problemleri için tavsiye edilmez.” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir (BelFrIt List, 2017).



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

## 9. Kısıtlamalar ve Uyarılar

Gebelerde *Calendula*'nın dahili olarak geleneksel kullanımının uterostimülant etkili olabileceğine dayanarak kontrendike olduğu belirtilmektedir. Çocuklarda (Kemper, 1999), gebelikte ve emzirme döneminde kullanımının güvenli olduğuna dair bir çalışma bulunmadığı için bu dönemlerde kullanımının önerilmediği bildirilmektedir (EMA; 2018).

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *C. officinalis* L. bitkisi ABD'de "Genellikle Güvenli Kabul Edilir Maddeler" listesinde kayıtlı olduğu tespit edilmiştir.

Diğer taraftan *C. officinalis* L.'nin diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, bitkinin çiçek kısmının gıda olarak kullanımının 9 ülkede pozitif, 4 ülkede koşullu pozitif ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan ülkelerin 2'sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin hiç birinde, *C. officinalis* L. bitkisine yer verilmemiştir. BELFRIT Listesinde *C. officinalis* L. bitkisi yer almakta olup, kullanılan kısmının toprak üstü kısmı olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan düzenlemeye göre *C. officinalis* L. bitkisi için "Hamileler ve karaciğer problemleri için tavsiye edilmez." uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Ayrıca bitkinin gebelik dönemi dışında toksisite potansiyelini gösterir nitelikte bir bilimsel yayına ulaşılmamıştır. Ancak ekstrenin gebeliğin fetal periyodunda uygulanmasının gebelerde toksisiteye neden olduğu; Hırvatistan'da ise *C. officinalis* L. bitkisini içeren takviye edici gıdalarda "Hamileler ve emzirenler için tavsiye edilmez." uyarısının tüketiciye bildirilmesi yönünde bir yasal düzenleme bulunduğu tespit edilmiştir. Yukarıda açıklanan nedenlerle, *C. officinalis* L. bitkisinin çiçek kısmı ile bu kısımlardan elde edilen ekstre ve ekstraktının gıdalarda kullanılabileceği, ancak bunları içeren ürünlerde hamileler ve emzirenler için uyarıya yer verilmesi gerektiği değerlendirilmiştir. Buna göre; bitkinin çiçek kısmı ile bunların ekstre ve ekstraktlarının Bitki Listesindeki durumunun, bahse konu bitki kısmı ve ekstre/ekstraktlarını içeren ürünlerin üzerinde "Hamileler ve emzirenler tarafından kullanılmamalıdır." uyarısının bulunması koşulu ile pozitif (P) olarak belirlenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

## KAYNAKLAR

- AESGP, Legal and Regulatory Framework for Food Supplements, Belgium, 2012.
- Barajas-Farias, L.M., Pérez-Carreón, J.I., Arce-Popoca, E., Fattel-Fazenda, S., Alemán-Lazarini, L., Hernández-García, S., Salcido-Neyoy, M., Cruz-Jiménez, F.G., Camacho, J., Villa-Treviño, S., A Dual and Opposite Effect of *Calendula officinalis* Flower Extract: Chemoprotector And Promoter In A Rat Hepatocarcinogenesis Model, *Planta Medica*, 72(3), 217-221, 2006.
- Bashir, S., Janbaz, K. H., Jabeen, Q., Gilani, A. H., Studies on Spasmogenic and Spasmolytic Activities of *Calendula officinalis* Flowers, *Phytotherapy Research*, 20, 906–910, 2006.
- BLV, Einstufung pflanzlicher Stoffe und Zubereitungen als Arzneimittel oder als Lebensmittel, 2020. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20143388/index.html> (Erişim tarihi: 12/07/2020)
- BMASGK, Bundes Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Österreichische Liste essbarer Wildpflanzen und Blüten, [https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/lebensmittel/buch/codex/beschluesse/Empfehlung\\_Wildpflanzen\\_und\\_Blueten\\_5\\_7\\_2019.pdf?7j8ywf](https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/lebensmittel/buch/codex/beschluesse/Empfehlung_Wildpflanzen_und_Blueten_5_7_2019.pdf?7j8ywf) <http://www.lebensmittelbuch.at/tee-und-teeaehnliche-erzeugnisse> (Erişim tarihi: 23/07/2020)
- BVL, BVL-Report - 8.8, List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities - Category “Plants and plant parts”, Springer, 2014. [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08\\_Stoffliste\\_Bund\\_Bundeslaender/Vorwort\\_Stofflisten\\_2\\_Aufl\\_2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/Vorwort_Stofflisten_2_Aufl_2020.pdf?__blob=publicationFile&v=6) (Erişim tarihi: 14/07/2020)
- Chandurkar, P., Murab, T., Ahakey, N., Tripathi, N. Choudhary, A., Antimicrobial activity of aqueous, acetone and methanol extracts of *Calendula officinalis* L. (Marigold) flower *International Journal of Pure & Applied Bioscience*, 3 (2), 386-388, 2015.
- CR, Vyhláška č. 58/2018 Sb., Vyhláška o doplňcích stravy a složení potravin, 2018. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2018-58/zneni-20181101#p6> (Erişim tarihi: 14/07/2020).
- Deniz, L., Serter, A., Kargioğlu, M., Uşak Üniversitesi ve Yakın Çevresindeki Bazı Bitkilerin Mahalli Adları ve Etnobotanik Özellikleri, *Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKU) Fen Bilimleri Dergisi*, 10 (1): 57-72, 2010.
- DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 1998. <http://www.food.dtu.dk/english/-/media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-1998/drogelisten.ashx> (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 2011. <http://www.food.dtu.dk/english/->



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

/media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-2011/Drogelisten-tillaeg.ashx  
(Erişim tarihi: 01/02/2019)

E-CFR, Electronic Code of Federal Regulations, Title 21: Food and Drugs, Part 182: Substances Generally Recognized As Safe §182.10: Spices and other natural seasonings and flavorings, 2017. <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-id.x?SID=e956d645a8b4e6b3e34e4e5d1b690209&mc=true&node=pt21.3.182&rgn=div5>  
(Erişim tarihi: 31/10/2017).

EFSA, Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements, EFSA Journal, 2016. <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/botanical-summary-report> veya <https://dwh.efsa.europa.eu/bi/asp/Main.aspx?rwtrep=301> (Erişim tarihi: 11/04/2019)

Efstratiou, E., Hussain, A.I., Nigam, P. S., Moore, J.E., Ayub, M. A., Rao, J.R., Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens, Complementary Therapies in Clinical Practice 18, 173-176, 2012.

EMA - European Medicines Agency, Assessment Report For The Development of Community Herbal Monographs And For Inclusion Of Herbal Substances, Preparations or Combination Thereof In Community List, *Callendula officinalis* L., flos, Doc. Ref: EMEA/HMPC/179282/2007, 2008.

Farahpour, M.R., Antioxidant activity, Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Pot marigold hydroalcoholic extract on experimental animals. International Journal of PharmTech Research, 6(5),1640-1646, 2014.

FIMEA, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen päätös (415/2019)): Lääkeluettelosta, Lääkeluettelon rohdokset, Liite 2, 2019. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2019/20190415> (Erişim tarihi: 21/07/2020)

HPRA, Traditional Herbal Medicinal Products Registration Scheme, Industry Q&A Document, 28 December 2011 – Version 2, 2011. [http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/imb-thmp\\_industryqanda\\_update\\_28\\_12\\_2011dfe9f92597826eee9b55ff00008c97d0.pdf?sfvrsn=4](http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/imb-thmp_industryqanda_update_28_12_2011dfe9f92597826eee9b55ff00008c97d0.pdf?sfvrsn=4)(Erişim tarihi: 12/03/2015)

HPRA, List of Medicinal Herbs considered acceptable as THMPs – Version 6.6, 2015. <http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/list-of-medicinal-herbs-considered-acceptable-as-thmps---version-6-6.pdf?sfvrsn=6>(Erişim tarihi: 12/03/2015)

Kemper, K.J., *Calendula (Calendula officinalis)*, The Longwood Herbal Task Force (<http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>) and The Center for Holistic Pediatric Education and Research (<http://www.childrenshospital.org/holistic/>), 1999.



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

- Jiménez-Medina, E., Garcia-Lora, A., Paco, L., Algarra, I., Collado, A., Garrido, F., A new extract of the plant *Calendula officinalis* produces a dual *in vitro* effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. BMC Cancer, 6:119, 2006.
- Lagarto, A., Bueno, V., Guerra, I., Valde's, O., Vega, Y., Torres, L., Acute and subchronic oral toxicities of *Calendula officinalis* extract in Wistar rats, Experimental and Toxicologic Pathology, 63, 387–391, 2011.
- Legifrance, Code de la santé publique, Article D4211-11, Modifié par Décret n°2008-841 du 22 août 2008 - art. 1, Les plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui figurent dans la liste suivante peuvent, sous la forme que la liste précise, être vendues par des personnes autres que les pharmaciens, 2008. [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A771A5C9AE88E58ACD54CA1F2AA4DBD8.tpdlila07v\\_2?idArticle=LEGIARTI000019377852&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20150312](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A771A5C9AE88E58ACD54CA1F2AA4DBD8.tpdlila07v_2?idArticle=LEGIARTI000019377852&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20150312) (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- Legifrance, Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, NOR: ERNC1406332A, Version consolidée au 22 juillet 2020, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&dateTexte=20190212> (Erişim tarihi: 24/07/2020)
- LÍ, Jurtir og aðrar lífverur sem hafa verið skoðaðar hjá stofnuninni með tilliti til lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum, 2013. [http://www.lyfjastofnun.is/media/voruflokkun/Listi\\_til\\_birtingar\\_a\\_vef\\_jurtir\\_nov13.pdf](http://www.lyfjastofnun.is/media/voruflokkun/Listi_til_birtingar_a_vef_jurtir_nov13.pdf) (Erişim tarihi: 10/03/2015)
- Lim, T.K., Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants, Volume 7, Flowers, 340-371, 2014.
- MADR ve MS, ORDIN - privind modificarea și completarea Ordinului ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale și al ministrului sănătății nr. 244/401 din 22 aprilie 2005 privind prelucrarea, procesarea și comercializarea plantelor medicinale și aromatice utilizate ca atare, parțial procesate sau procesate sub formă de suplimente alimentare predozate, 2014. [http://www.madr.ro/ro/proiecte-de-acte-normative/download/677\\_3807eb2a5a17967c5a8ff5a5d796f855.html](http://www.madr.ro/ro/proiecte-de-acte-normative/download/677_3807eb2a5a17967c5a8ff5a5d796f855.html) (Erişim tarihi: 11/03/2015)
- Matysik, G., W'ojciak-Kosior, M., Paduch, R., The influence of *Calendulae officinalis flos* extracts on cell cultures, and the chromatographic analysis of extracts, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 38, 285–292, 2005.
- MDS, Ministero Della Salute, Gazzetta Ufficiale Della Repubblica ITALIANA DECRETO 10 agosto 2018 Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali, 2018. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/26/224/sg/pdf> (Erişim tarihi: 26/07/2020)



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

- MHB, Наредба № 47 от 28 Декември 2004 Г. За Изискванията Към Хранителните Добавки, 2004. <http://www.mh.government.bg/DownloadHandler.ashx?id=6463> (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- MHRA, List of herbal ingredients and their reported uses, 2005. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/410325/List-of-herbal-products.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/410325/List-of-herbal-products.pdf) (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- MHRF, Chief State Sanitary Inspector of the Russian Federation, Resolution No. 36 on enactment of sanitary rules (Registered with the Ministry of Justice of the RF, March 22, 2002 No. 3326), 2011. [http://ec.europa.eu/food/safety/international\\_affairs/eu\\_russia/sps\\_requirements/docs/sanpin2.3.2-1078-01\\_consolidated\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/safety/international_affairs/eu_russia/sps_requirements/docs/sanpin2.3.2-1078-01_consolidated_en.pdf) (Erişim tarihi: 11/03/2015)
- MR. Minister Rolnictwa (Letonya Tarım Bakanı) Regulation regarding plants, parts of plants and other substances prohibited or restricted for use in foods, 2018 (Erişim tarihi, 2018)
- MZ, Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani, Prilog III: Lista dopuštenih biljnih vrsta i gljiva, 2013. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_12\\_160\\_3359.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html) (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- NFA, Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements <https://www.livsmedelsverket.se/en/production-control-and-trade/food-production/food-supplements#Ingredients%20that%20may%20be%20used%20in%20food%20supplements> (Erişim tarihi: Şubat 2019)
- OGYÉI, Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkből alkalmazásra nem javasolt növények, 2018. [https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazásra\\_nem\\_%20javasolt\\_novenyek\\_2018.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazásra_nem_%20javasolt_novenyek_2018.pdf) (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- Özkol, H., Tülüce Y., Koyuncu, İ., Subacute effect of cigarette smoke exposure in rats: Protection by pot marigold (*Calendula officinalis* L.) extract . Toxicology and Industrial Health, 28(1): 3–9, 2012.
- PDR for Herbal Medicines, 4 ed., Thomson Medical Economics, Montvale, NJ, 2007.
- Pe´rez-Carreo, J.I., Cruz-Jime´nez, G., Licea-Vega, J.A., Arce Popoca, E., Fazenda, S. F., Villa-Trevin, S., Genotoxic and anti-genotoxic properties of *Calendula officinalis* extracts in rat liver cell cultures treated with diethylnitrosamine, Toxicology in Vitro, 16, 253–258, 2002.
- PKZ, Lista surowców roślinnych do stosowania w suplementach diety, 2013. [http://www.postepytoterapii.pl/wp-content/uploads/2014/11/pf\\_2013\\_146-156.pdf](http://www.postepytoterapii.pl/wp-content/uploads/2014/11/pf_2013_146-156.pdf) (Erişim tarihi: 01/01/2019)



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

- Preethi, K.C., Kuttan, G., Kuttan, R., Antioxidant Potential of an Extract of *Calendula officinalis* Flowers *in Vitro* and *in Vivo*, *Pharmaceutical Biology*, 44 (9): 691–697, 2006.
- Preethi, K.C., Kuttan, G., Kuttan, R., Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action, *Indian Journal of Experimental Biology*, 47(2), 113-120, 2009.
- Preethi, K. C., Siveen, K. S., Kuttan, R., Kuttan, G., Inhibition of Metastasis of B16F-10 Melanoma Cells in C57BL/6 Mice by an Extract of *Calendula officinalis* L Flowers, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11, 1773-1779, 2010.
- Ramos, A., Edreira, A., Vizoso, A., Betancourt, J., Lopez, M., Decalo, M., Genotoxicity of an extract of *Calendula officinalis* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 61: 49–55, 1998.
- Ravimiamet, Ravimina määratletud raviomadustega ainete ja taimede nimekiri, 2018. <http://ravimiamet.ee/ravimina-m%C3%A4%C3%A4ratletud-raviomadustega-ainete-ja-taimede-nimekiri> (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- Re, T.A., Mooney, D., Antignac, E., Dufour, E., Bark, I., Srinivasan, V., Nohynek, G., Application of the threshold of toxicological concern approach for the safety evaluation of calendula flower (*Calendula officinalis*) petals and extracts used in cosmetic and personal care products, *Food and Chemical Toxicology* 47, 1246–1254, 2009.
- Sabir, S.M., Khan, M.F., Rocha, J.B.T., Boligon, A.A., Athayde, M. L., Phenolic Profile, Antioxidant Activities and Genotoxic Evaluations of *Calendula officinalis*, *Journal of Food Biochemistry*, 39: 316–324, 2015.
- Shah P. J., Williamson M.T., Antibacterial and Synergistic activity of *Calendula officinalis* Methanolic Petal Extract on *Klebsiella pneumoniae* Co-producing ESBL and AmpC Beta Lactamase. *International Journal of Current Microbiology Applied Sciences*, 4(4), 107-117, 2015.
- Silva, E. J. R., Gonçalves, E.S., Aguiar, F., Evêncio, L. B., Lyra, M. M. A., Coelho, M. C. O. C., Fraga, M. do C. C. A. , Wanderley, A. G., Toxicological Studies on Hydroalcohol Extract of *Calendula officinalis* L., *Phytotherapy Research*, 21, 332–336, 2007.
- Silva, E. J. R., Costa-Silva, J. H., Evêncio, L. B., Fraga, M. do C. C. A., Coelho, M. C. O. C., Wanderley, A. G., Reproductive Assessment of Hydroalcohol Extract of *Calendula officinalis* L. in Wistar Rats, *Phytotherapy Research*, 23, 1392–1398, 2009.
- SLV, Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten), 1999-12-27 nr 1565, 1999. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1999-12-27-1565> (Erişim tarihi: 01/01/2019)
- SPSCAE, Arrete Royal du 29 Aout 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (M.B.





[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

21.XI.1997), Version consolidée, 2017. <http://www.health.belgium.be/fr/version-consolidee-arrete-royal-du-29-aout-1997> (Erişim tarihi: 01/02/2019).

Tanker, N., Koyuncu, M., Coşkun, M., Farmasötik Botanik, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, 323, 2007. <http://kitaplar.ankara.edu.tr/dosyalar/pdf/268.pdf> (Erişim tarihi: 23/10/2017).

The Plant List 2017, *Calendula officinalis* L. <http://www.theplantlist.org/tpl/record/gcc-107206> (Erişim tarihi: 24/12/2020).

THIE, Allocation List of Herbals Considered as Food (Former EHIA Document), 2020. [https://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2020/15\\_2020-06-25\\_PU\\_THIE\\_Allocation\\_List\\_25-06-20\\_final.pdf](https://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2020/15_2020-06-25_PU_THIE_Allocation_List_25-06-20_final.pdf) (Erişim tarihi: 11/08/2020)

VWS, Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, 2001. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174> (Erişim tarihi: 12/03/2015)



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

### KISALTMALAR

AESGP	: Association of the European Self-Medication Industry (Avrupa Reçetesiz İlaç Üreticileri Birliği)
BLV	: Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (İsviçre Gıda Güvenliği ve Veteriner Federal Ofisi)
BMASGK	: Bundes Ministerium für Arbeit Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Avusturya Federal Çalışma, Sosyal İşler, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Bakanlığı
BVL	: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi)
CR	: Czech Republika (Çek Cumhuriyeti)
DTU	: Danmarks Tekniske Universitet (Danimarka Teknik Üniversitesi)
EFSA	: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi)
FEMA	: Flavors and Extracts Manufacturers Association (Aroma ve Ekstrakt Üreticileri Derneği)
FIMEA	: Finnish Medicines Agency (Finlandiya İlaç Ajansı)
GRAS	: The Generally Recognized as Safe (Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen)
HPRA	: Health Products Regulatory Authority (İrlanda Sağlık Ürünleri Düzenleyici Otoritesi)
LÍ	: Lyfjastofnun Íslands (İzlanda İlaç Kurumu)
MADR	: Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale (Romanya Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı)
MDS	: Ministero della Salute (İtalya Sağlık Bakanlığı)
MHB	: Министерство на здравеопазването (Bulgaristan Sağlık Bakanlığı)
MHRA	: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu)



[*Calendula officinalis* L.'nin çiçek kısmının güvenilirliği]

MHRF	: Ministry of Health of the Russian Federation (Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı)
MR	Minister Rolnictwa (Letonya Tarım Bakanı)
MS	: Ministerul Sănătății (Romanya Sağlık Bakanlığı)
MZ	: Ministarstvo Zdravlja (Hırvatistan Sağlık Bakanlığı)
NFA	: National Food Agency (İsveç Ulusal Gıda Ajansı)
OGYÉI	: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés – egészségügyi Intézet (Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Enstitüsü)
PKZ	: Polski Komitet Zielarski (Polonya Bitki Komitesi)
SLV	: Statens Legemiddelverk (Norveç İlaç Kurumu)
SPSCAE	: Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement (Belçika Federal Kamu Hizmeti – Sağlık, Gıda Zinciri Güvenliği ve Çevre)
THIE	: Tea & Herbal Infusions Europe (Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği)
va	: Vücut ağırlığı
VWS	: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Hollanda Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı)