**BİLİMSEL GÖRÜŞ**

***Peganum harmala* L. Bitkisinin Tohum Kısmının Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş[[1]](#footnote-1)**

**Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu**

**ÖZET**

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

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda; *Peganum harmala* L.bitkisinin tohumlarının alkaloit taşıdığı, halusinojenik etkileri başta olmak üzere çeşitli toksik etkilerinin bulunduğu, bitkinin geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahip olduğu, bu nedenle halk ilacı olarak ve geleneksel tıp sistemlerinde hastalıkların tedavisine yönelik olarak kullanıldığı tespit edilmiştir.

Literatürde ayrıca *Peganum harmala* L. bitkisinin şiddetli zehirlenmelere, sindirim bozukluklarına (epigastrik ağrı, bulantı ve kusma), bradikardi, aritmi ve arteriyel hipotansiyon gibi dolaşım sorunlarına, solunum bozukluklarına (dispne, solunum felci), nörolojik belirtilere (serebellar ataksi, şiddetli periferik polinöropati), ölüm gibi farklı semptomlara, karaciğer hasarı ve böbrek yetmezliği (üremi, anüri) vb. durumlara neden olduğuna dair çalışmalar ve veriler mevcuttur.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *Peganum harmala* L. bitkisinin tohumunun ve tohumundan elde edilen ekstrelerinin, gıdalarda kullanımının güvenilir olmadığı değerlendirilmiş ve Bitki Listesindeki durumunun negatif (N) olarak güncellenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2024

**ANAHTAR KELİMELER**

*Peganum harmala*,üzerlik, tohum, bitki listesi.

**İÇİNDEKİLER**

[ÖZET 1](#_Toc375304503)

[İÇİNDEKİLER 2](#_Toc375304504)

[KONUNUN GEÇMİŞİ 3](#_Toc375304505)

[GÖREV TANIMI 3](#_Toc375304506)

[DEĞERLENDİRME 4](#_Toc375304507)

[1. Bitkinin Tanımlanması 4](#_Toc375304508)

[2. Bitkinin Tohum Kısmının Kimyasal Yapısı 4](#_Toc375304509)

[3. Bitkinin Tohum Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler 5](#_Toc375304510)

[4. Bitkinin Tohum Kısmının Etkisi ile İlgili Bilgiler 6](#_Toc375304511)

[5. Bitkinin Tohum Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler 7](#_Toc375304512)

[6. Bitkinin Tohum Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler 8](#_Toc375304513)

[7. Etkileşim Bilgileri 11](#_Toc375304514)

[8. Bitkinin Tohum Kısmının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu 11](#_Toc375304515)

[9. Kısıtlamalar ve Uyarılar 15](#_Toc375304516)

[SONUÇ VE ÖNERİLER 16](#_Toc375304517)

[KAYNAKLAR 17](#_Toc375304518)

[KISALTMALAR 22](#_Toc375304519)

**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 kullanılabilecek bitkiler ve bitkisel preparatların güvenilirlik değerlendirmesinin yapılabilmesi amacıyla Gıda Olarak Kullanılabilecek 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 Kullanılabilecek 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 Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonuna vermiştir.

Bitki Listesinde yer alan bitkilerden biri olan *Peganum harmala* L. bitkisinin tohum kısmının kullanımı, ilk yayımlanan listede pozitif (P) olarak yer almıştır.

**GÖREV TANIMI**

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

**DEĞERLENDİRME**

1. **Bitkinin Tanımlanması**

**Familyası:** Zygophyllaceae

**Bilimsel (Latince) adı:** *Peganum harmala* L. (WFO, 2024)

**Sinonimleri:** *Harmala peganum* Crantz*., Mesembryanthemum caspicum* S.G.Gmel. (WFO, 2024).

**Türkçe adı:** Üzerlik, Yabani sedef otu (Baytop,1984)

**İngilizce adı:** Esfand, Espand, Syrian rue, African rue, Mexican rue, Turkish rue, Harmal, Harmala, Harmel, Wild rue (Mahmoudian ve ark., 2002; Marwat ve Rehman, 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012; Khan ve ark., 2013).

**Kullanılan kısımları:** Tohum

**Kullanılan kısımların elde ediliş yöntemleri ve kullanım şekli:** Bitkinin tohumları kurutulmakta ve toz haline getirilerek kullanılmaktadır.

1. **Bitkinin Tohum Kısmının Kimyasal Yapısı**

*P. harmala* bitkisinin bileşiminde, ağırlıklı olarak alkaloitler olmak üzere, çok sayıda bileşik bulunmaktadır. Bitkiden elde edilen yaklaşık 34 bileşiğin 20 tanesi alkaloitler ve diğerleri de steroller, antrakinonlar, flavonoitler, triterpenler, okzamit, amino asitler ve yağ asitleridir (Dube ve ark., 2011). Bitkinin farklı kısımlarının kimyasal bileşimini tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışma; alkaloitler, flavonoitler, saponinler, indirgen bileşikler, tanenler ve uçucu yağlar gibi bileşiklerin bitkinin tüm kısımlarında bulunduğunu göstermiştir. Triterpenler veya steroller ve antrakinonların ise sadece meyve ve tohumlarında bulunduğu saptanmıştır (Benbott ve ark., 2013, Gökkaya ve ark., 2023).

Bitkinin tohumlarında bulunan alkaloitler; harmin, harmalin (harmidin), harmalol, harman, harmalidin, ruin ve tetrahidroharmin gibi beta-karbolinleri; vasisin (peganin) ve vasisinon gibi kinazolin türevlerini içermektedir. Bitki tohumlarının, bunların yanı sıra diğer bazı önemli alkaloitleri (deoksipeganidin, deoksipeganin, peganol, deoksivasisinon), steroidal bileşikleri, yağ asitlerini (behenik asit), aminoasitleri (alanin, arjinin, aspartik asit, tirozin, valin) ve karbonhidratları da içerdiği bildirilmiştir. Tohumlardan izole edilen iki antrakinon; 3,6-dihidroksi-8-metoksi-2-metilantrakinon (peganon 1) ve 8-hidroksi-7-metoksi-2-metilantrakinon (peganon 2)’dur. Tohumlar ayrıca, protein, lipit ve mineralleri de içermektedir (Mahmoudian ve ark., 2002; Marwat ve Rehman, 2011; Dube ve ark., 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012; Khan ve ark., 2013).

Bitkinin toplam alkaloit içeriği bazı kaynaklara göre % 2-5, bazı kaynaklara göre ise % 2-7 arasında değişmektedir. Tohumlar ve kökler en yüksek miktarda alkaloit içeren kısımlardır (Marwat ve Rehman, 2011; Dube ve ark., 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012; Benbott ve ark., 2013).

*P. harmala* bitkisinin kuru tohumlarında; harmalin % 5.6 (a/a), harmin % 4.3 (a/a), harmalol % 0.6 (a/a), tetrahidroharmin % 0.1 (a/a) oranındadır (Herraiz ve ark., 2010). Bitkinin tohumları ile yapılan bir çalışmada, kurutularak toz haline getirilmiş tohumların çeşitli işlemlerden geçirilmesiyle elde edilen ekstre analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, ekstrede harmol, harmin ve harmalin alkaloitlerinin bulunduğu saptanmış ancak harmalol tespit edilememiştir. Ekstrede bulunan alkaloitlerden en yüksek oranda olanı harmol (%1.094), diğerleri ise sırasıyla harmalin (% 0.611) ve harmin (% 0.476) olarak belirlenmiştir (Kartal ve ark., 2003).

1. **Bitkinin Tohum Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler**

**Gıdalarda kullanımı**

Gıda amaçlı olarak kullanımı bulunmamaktadır.

**Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı**

*P. harmala* bitkisinin hemen hemen tüm kısımları, geleneksel tıpta bir dizi hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bitki uzun bir süre, bel ağrısı (lumbago), astım, sarılık, karın ağrısı (kolik) gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde ve adet hızlandırıcı (emenagog) ve düşüğe neden olan ajan olarak halk ilacı şeklinde kullanılmıştır. Bitki ayrıca, psikoaktif bir ilaç olarak da uzun bir kullanım geçmişine sahiptir (Marwat ve Rehman, 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012). Bitki Yemen’de, depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır (Dube ve ark., 2011).

*P. harmala* tohumları, Fas geleneksel tıbbında, kanserlerin ampirik tedavisinde; toz haline getirilmiş tohumlar, Antik Yunanlılar tarafından bağırsak kurduna karşı ve tekrarlayan ateşi tedavi etmek için kullanılmıştır (Marwat ve Rehman, 2011; Dube ve ark., 2011). Bitkinin toz haline getirilmiş tohumları astım, ishal, diyabet, hipertansiyon, sarılık, lumbago, ateş, deri altı tümörlerinin geleneksel tedavisinde kullanılmaktadır (Khan ve ark., 2013).

Bitkinin tohumları; antelmintik (yuvarlak solucanlara ve kıl kurtlarına karşı etkili), laktojenik (galaktojen, süt yapıcı), antispazmodik, antiperiodik (semptomların düzenli tekrarını önleyici) ve emetik olarak kullanılmaktadır. Toz haline getirilmiş üzerlik tohumları, inişli çıkışlı ve aralıklı yüksek ateşin tedavisine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, kronik sıtmada da faydalıdır ancak, akut vakalarda daha az etkilidir. Tohumların kaynatılması ile elde edilen ekstre, larenjit için tavsiye edilmektedir. Üzerlik tohumları, âdetin düzenlenmesinde ve ağrılı ve zor adette de etkilidir (Marwat ve Rehman, 2011; Dube ve ark., 2011).

*P. harmala* tohumlarından elde edilen alkaloitler de tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Monoamin oksidaz inhibisyonu gösteren harmin ve harmalinin, Parkinson hastalığının tedavisinde psikoaktif bir ilaç olarak kullanılması tavsiye edilmiştir (Marwat ve Rehman, 2011).

*P. harmala* tohumlarının etkileri ile ilgili mevcut araştırmalar ve geleneksel kullanımlar antitümör, antiparazitik (özellikle *Leishmania* türlerine karşı), antispazmodik, antihistaminik, vazorölaksan etkileri olduğunu, sıtmayı tedavi ettiğini, yaraları iyileştirdiğini, antioksidan aktivite gösterdiğini, bağışlık sistemini düzenleyici özellikleri olduğunu, lösemiyi tedavi ettiğini, hipoglisemik, antinosiseptif, antiplatelet ve karaciğeri koruyucu etkileri olduğunu ve sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. *P. harmala,* analjezik ve antienflamatuvar etkili bir drog olarak kullanılmaktadır. İçerdiği alkaloitler, merkezi ve periferal sinir sistemleri üzerine etki ederek analjezik etki göstermektedir. Ayrıca, bu bitkinin antibakteriyal, antifungal, antiviral ve antiprotozoal etkileri olduğu da bildirilmiştir (Marwat ve Rehman, 2011; Dube ve ark., 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012; Khan ve ark., 2013, Gökkaya ve ark., 2023).

1. **Bitkinin Tohum Kısmının Etkisi ile İlgili Bilgiler**

Bitkinin tohumlarından elde edilen sulu ekstrelerinin *in vitro* uygulamalarda tavşan ve kobay düz kaslarında gevşetici etkisi bulunmaktadır (IPCS, 1997).

*P. harmala* tohumlarından elde edilen alkaloitlerin, geniş bir farmakolojik etki spektrumu (monoamin oksidaz inhibisyonu, benzodiazepin reseptörlerine bağlanma, konvülsif veya antikonvülsif etkiler, tremorogenez, anksiolitik ve davranışsal etkiler, antioksidatif etki ve bağışıklık düzenleyici etki gibi) vardır. Tohumların, hipotermik ve halusinojenik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bitki tohumlarında bulunan harmin, harman, harmalol, harmalin, harmalidin gibi alkaloitler halusinojenik aktivite göstermektedir. Ayrıca, üzerlik alkaloitlerinin kardiyovasküler etkilerine ilişkin bazı bilgiler de bulunmaktadır (Kartal ve ark., 2003; Koçak ve Şahin, 2009; Marwat ve Rehman, 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012; Khan ve ark., 2013). Kanserli hücreler üzerinde gerçekleştirilen bir *in vitro* çalışmada, tohum ekstresinin antitümör etkisi bulunduğu tespit edilmiştir (Lamchouri ve ark., 2000).

Beta-karbolin yapısındaki alkaloitler, benzodiazepin, imidazolin, serotonin ve opioid reseptörlerine bağlanarak ve monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yoluyla çok çeşitli psikofarmakolojik etkiler sergilemektedir. Nörokimyasal ve davranışsal çalışmalar, bazı beta-karbolin alkaloitlerin dopaminerjik iletimi kolaylaştırdığını ve striatumdaki D1 ve D2 dopaminerjik reseptörleri ile etkileştiğini göstermiştir. Beta-karbolin alkaloitlerin birçoğu, katekolamin nörotransmitterleri metabolize eden yapıların kuvvetli inhibitörleri olarak bilinmektedir. Harmin, MAO A ve birçok hücre yüzey reseptörleri ile (serotonin reseptör 2A dâhil olmak üzere) etkileşime girerek antidepresan aktivite göstermektedir. Harminin kemirgenlerde antidepresan benzeri etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Harminin DYRK1A kinaz aktivitesini engelleme eğilimi bulunmaktadır. Harminin ayrıca, insan tümör hücresi hatlarına karşı sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Patel ve ark., 2012).

*P. harmala* bitkisinin yapısında bulunan harmalinin, merkezi sinir sistemi uyarıcısı ve tersinir monoamin oksidaz-A inhibitörü (MAO-A) (RIMA) olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır. *Peganum harmala* bitkisinin tohumlarında bulunan harman ve benzeri alkaloitlerin 25-50 mg gibi küçük dozları, orta derecede merkezi sinir sistemi stimulasyonuna ve 1-2 saat boyunca uyku hali ve rüya görmeye neden olmaktadır. 750 mg’a kadar olan yüksek dozları ise halusinojenik etkiler oluşturmakta ve kişiye bağlı olarak etkilerin şiddeti değişmektedir. Bitkinin tohumlarında bulunan harmalinin uyuşturucu, sakinleştirici, uyku verici ve afrodizyak özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir (Kartal ve ark., 2003; Dube ve ark., 2011; Marwat ve Rehman, 2011).

Üzerlik tohumlarından elde edilen deoksipeganin, asetilkolinesteraz ve monoamin oksidazı inhibe etmekte ve böylece asetilkolin ve dopaminin parçalanmasını önlemektedir. Bu nedenle de Alzheimer hastalığının tedavisine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (Marwat ve Rehman, 2011).

1. **Bitkinin Tohum Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler**

*P. harmala* bitkisinin tohumlarının insanlar tarafından tüketilmesine ilişkin birkaç vaka raporunda, aşağıdaki bilgilere yer verilmiştir:

- *Peganum* ile ilgili bir derleme çalışmasında; *P. harmala* tohumlarının aşırı dozda alınması ile ilgili bir vaka bildirilmiştir. Bu vakada, bitki tohumu, 27 yaşında bir kadın tarafından amenorenin (adet görmeme) tedavisi amacına yönelik olarak alınmıştır. Tohumların 50 gramının kahve ile birlikte tüketilmesinden birkaç dakika sonra, zehirlenme belirtileri görülmüş ve kadın hastaneye götürülmüştür. Aşırı doz belirtileri; halusinasyonlar ve nöro-duyusal sendromlar, düşük nabız ve mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar şeklinde ortaya çıkmıştır. Hasta, birkaç saat sonra zehirlenme belirtilerinin kaybolmasının ardından taburcu edilmiştir (Mahmoudian ve ark., 2002*).*

- Bir başka vakada da; afyon bağımlılığı nedeniyle tedavi gören 35 yaşındaki bir erkek hasta, gastrointestinal sıkıntı nedeniyle kliniğe başvurmuştur. Hasta, tavsiye üzerine halk ilacı olarak kullanılan *P. harmala* tohumlarından yaklaşık 150 g tükettiğini ve bunun ardından gastrointestinal sıkıntılar yaşadığını ve kan kustuğunu belirtmiştir. Fiziksel muayenede, hastanın; vücut ısısında hafif yükselme olduğu (37.5 °C), nabız atış hızının 100/dak. ve kan basıncının 80/40 mm Hg olduğu, kasılma, bacaklarda ve yüz kaslarında titreme, karın ağrısının yanı sıra görsel halusinasyon gibi belirtiler gösterdiği tespit edilmiştir. Endoskopi sonucunda, 2.5 cm’lik bir gastrik ülser bulunduğu görülmüştür. Laboratuvar testleri, iç kanama nedeniyle hafif bir anemi olduğunu göstermiştir. Klasik zehirlenme tedavisi yapılmış, birkaç saat sonra toksisite belirtileri hafiflemiş ve hasta stabil durumda hastaneden ayrılmıştır (Mahmoudian ve ark. 2002).

- 100 g bitki tohumunun kaynatılması ile hazırlanan ekstrenin içilmesi sonucunda, bilinç kaybı, yüksek tansiyon, kalp çarpıntısı, hızlı solunum ve karaciğer ve böbrek fonksiyonu göstergelerinde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir (Yürüktümen ve ark., 2008).

- Hipermenorenin tedavisine yönelik olarak *P. harmala* tohumu alan 45 yaşında bir kadının mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, titreme, kas koordinasyon bozukluğu (ataksi) ve sersemlik belirtilerini yaşadığı bildirilmiştir. Söz konusu belirtiler, 50 g bitki tohumunun bir kaşık bal ile birlikte tüketilmesinden 3 saat sonra ortaya çıkmıştır. Bilinç düzeyinde azalma olduğu, ancak herhangi bir halusinasyon oluşmadığı belirtilmiştir. Kadın, 18 saat sonra iyi bir durumda taburcu edilmiştir (Moshiri ve ark., 2013).

- Bir başka vakada; antidepresan tedavisi ile birlikte *P. harmala* bitkisinin kullanımı sonucu gelişen serotonin sendromu ortaya çıkmıştır. Duygudurum bozukluğu tanısı ile 22 yıldır izlenen, 6 yıldır ketiapin 1000 mg/gün ve fluoksetin 40 mg/gün kullanan 42 yaşındaki bir erkek hasta hemoroidini tedavi etmek için üzerlik otu aldıktan sonra, hastanenin acil servisine bulantı, kusma, terleme ve titreme şikâyetleri ile başvurmuştur. Hastada görsel halüsinasyonların eşlik ettiği konfüzyon ve yönelim kaybının yanı sıra ajitasyon görülmüştür. Biokimyasal tetkikler sonucu hastada deliryumun diğer olası sebepleri ve nöroleptik malign sendrom (NMS) tanımlanmış olup serotonin sendromu tanısıyla hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve tüm psikiyatrik tedavisi kesilerek ilaç tedavisine başlandıktan 48 saat sonra belirtiler kaybolmuştur (Bakım ve ark., 2012).

- Fas’tan bildirilen bir çocuk ölümünde doz belirtilmemiş, ölümün anüri ve üremi sonucu olduğu bildirilmiştir. 27 yaşındaki bir yetişkinin 2.5 g tohumu oral olarak kullanımı sonucu toksik etki görülmüştür (IPCS, 1997).

*-P. harmala* tohum ekstresinin gebe sıçanlar ve embriyo gelişimi üzerine toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada; tohum ekstresinin gebe sıçanlarda kilo alımını engellediği, FSH hormon seviyesini düşürdüğü, progesteron hormon seviyesini arttırdığı, embriyonik gelişimi etkileyerek embriyonun emplantasyon oranı düşürdüğü ve düşüğe sebep olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (Bettihi ve ark., 2022).

-Fas’ta 20 yaşında hamile bir kadının *P.harmala* bitkisini tükettikten sonra hayatını kaybettiğine dair bir vaka raporu bulunmaktadır. Raporda Fas’ta hamile kadınlar arasında *P.harmala* bitkisi zehirlenmesinin oldukça yaygın olduğu ifade edilmiştir (Ghizlane ve ark., 2021)

1. **Bitkinin Tohum Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler**

*P. harmala* bitkisinin tüm parçalarının toksik olduğu düşünülmektedir (Mahmoudian ve ark., 2002; Marwat ve Rehman, 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012). Ancak, bitkinin insanlar üzerindeki toksik etkileri ve ortaya çıkan sendromlar ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır (Dube ve ark., 2011).

Beta-karbolin yapısındaki harmin, harmalin ve tetrahidroharmin alkaloitleri, amin nörotransmitter metabolizmasını engelleyerek veya özel reseptörler ile doğrudan merkezi sinir sistemine etki yapabilmektedir. Bitki tohumlarının tüketilmesi, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, vücut sıcaklığında hafif artış, lokomotor kas koordinasyon bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili sendromlar, düşük nabız (bradikardi) ve düşük kan basıncı gibi kardiyovasküler rahatsızlıklar, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar, sersemlik, gerginlik vb. toksik etkiler ile sonuçlanabilmektedir (Mahmoudian ve ark., 2002; Marwat ve Rehman, 2011; Dube ve ark., 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012).

Harmin; esas olarak kalp kaslarının zayıflamasından dolayı, kan basıncında düşmeye neden olur. Yüksek toksik dozlarda, titreme ve kasılmalara neden olur (Marwat ve Rehman, 2011; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012).

Harmalin, harmine göre neredeyse iki kat daha toksiktir. Harmalinin orta dereceli dozları, titremeler ve tekrarlayan kasılmalara neden olur, ancak belkemiği refleksleri eksitabilitesinde artış oluşturmaz. Öldürücü dozlar kasılmalara yol açar ve bunu, merkezi sinir sistemi üzerindeki belirgin depresif etkiden dolayı, kas felci takip eder. Solunum durur ve vücut sıcaklığında düşme meydana gelir. Kalp diyastolik fazda bloke olur ve düz kas kasılmaları, uterus dışında, azalır. Uterus ise daha güçlü bir şekilde kasılabilir. Çok çeşitli dozlarda, kalp kasının belirgin şekilde zayıflamasından dolayı kan basıncında azalma olmaktadır (Mahmoudian ve ark., 2002; Asgarpanah ve Ramezanloo, 2012; Moshiri ve ark., 2013). Harmalinin insandaki psikosomatik etkileri 4 mg/kg’lık dozda görülmektedir (IPCS, 1997).

Bitki tohumlarının 2,5 gramının (800 adet) oral yolla alınmasından sonra aşağıdaki etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (IPCS, 1997):

- 10-30 dakika sonra; öfori, baş ağrısı, kulaklarda karıncalanma, işitme kaybı, görsel halüsinasyonlar, daha sonra karın ağrısı ve kusma

- 4 saat sonra; şuur bulanıklığı, tendon refleksleri keskin ve simetrik

- Emilimden 7 saat sonra; yorgunluk, karın ağrısı, kalıcı baş ağrısı

İnhalasyon yolu ile maruz kalmada ise; teneffüs edilmesinden 5 dakika sonra sarhoşluk hali ve görsel halüsinasyonların başladığı bildirilmiştir (IPCS, 1997).

Hipermenore sebebiyle yaklaşık 50 gram *P. harmala* tohumu tüketen 45 yaşındaki bir kadının konu alan vaka raporunda, *P. harmala* tohumu tüketiminden sonra mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, titreme, ataksi ve konfüzyon gibi şikayetlerin meydana geldiği, buna karşın laboratuvar sonuçlarının normal çıktığı, herhangi bir halüsinasyon olmadan bilincinin kaybı olduğu tespit edilmiştir. (Moshiri ve ark., 2013).

Bir diğer vaka raporunda ise 22 haftalık hamile 24 yaşındaki bir kadında *Peganum harmala* tohumlarından zehirlendiği, hastaneye yatırıldığında bilinç kaybı, uterusda kasılma, oligüri, böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı tespit edildiği; yatıştan iki gün sonra fetus’un canlılığını kaybettiği; ekstübasyondan sonra, serebellar ataksi ve periferik polinöropati gözlendiği bildirilmiştir (Berdai ve ark., 2014).

**Akut toksisite**

Erkek Wistar albino sıçanları ile yapılan bir akut toksisite çalışmasında, *P. harmala* tohumlarından elde edilen alkaloit ekstresi, suda çözündürülerek 100, 200, 300, 400, 500 ve 600 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında intraperitonal olarak uygulanmış ve LD50 değeri 350 mg/kg vücut ağırlığı olarak tespit edilmiştir. Uygulama süresince kasılma, gerginlik, kalp çarpıntısı, nefes darlığı, uyku hali, lokomotor aktivitede azalma ve iştahsızlık gibi klinik değişimler görülmüştür (Benbott ve ark., 2013).

Bitkinin yapısında bulunan alkaloitlerden; harman için letal doz (LD50) farelerde intraperitonal uygulamada 50 mg/kg, harmin için LD50 ise farelerde intravenöz uygulamada 38 mg/kg olarak bildirilmiştir (IPCS, 1997).

*P. harmala*’nın hidrometanolik ekstresinin akut ve kronik toksikolojisinin araştırıldığı bir çalışmada; farelere 14 gün boyunca çeşitli dozlarda (70, 200, 300, 500, 800 veya 2000 mg/kg v.a.) *P. harmala* ekstraktı verilmiş fare davranışları izlenmiştir. Çalışma sonucunda *P. harmala* bitkisinin hidrometanolik ekstresi için LD50 değeri 501,47 mg/kg v.a. olarak belirlenmiştir. Kronik toksisite çalışmasında, farelerde herhangi bir davranış değişikliği veya mortalite gözlenmemiş, kronik tedavi için kullanımının ≤ 100 mg/kg dozlarda güvenli olduğu ileri sürülmüştür (Dehiri ve ark., 2022).

*P. harmala* tohum ekstraktlarının subkronik toksisite ve toksikokinetiğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada sıçanlara dört hafta boyunca oral yoldan *P. harmala* tohum ekstrakt verilmiş, eksitotoksik reaksiyon (titreme) ilk olarak 150 mg/kg/gün dozda gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca harmalin ve harmin kana hızla emilerek harmalol ve harmol'e metabolize olduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2019).

**Subkronik toksisite**

Subkronik toksisite çalışmasına rastlanmamıştır.

**Kronik toksisite**

Kronik toksisite çalışmasına rastlanmamıştır.

**Genotoksisite**

Genotoksisite çalışmasına rastlanmamıştır.

**Karsinojenisite**

Karsinojenisite çalışmasına rastlanmamıştır.

**Üreme toksisitesi**

*P. harmala*’nın sıçanların üremesine etkisi üzerine yapılan çalışmada; hayvanların yiyecek ve içeceklerine bitkinin metanol ekstresi (2.0-3.5 g / kg / gün dozu) 30 gün boyunca uygulanmıştır. 2.5 g/kg/gün’lük dozda, diestrus aşaması 1 gün uzamış ve estrus aşamasının süresi sabit kalmıştır. Metanol ekstresi, yaşayan yavruların sayısını azaltmış ve resorpsiyon sayısını artırmıştır. Bir defada doğan yavru sayısında, doza bağlı olarak azalma meydana gelmiştir. Histopatolojik bulgular, üreme sisteminde önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Bütün sıçanlarda gelişen foliküllerin ve korpus luteumların yumurtalıklarda olduğu görülmüştür (Mahmoudian ve ark., 2002).

Kuru mevsimlerde bu bitkiyi tüketen hayvanlarda, sıklıkla düşük vakaları ortaya çıkmaktadır. *P. harmala* ekstresinin düşük oluşturma etkisinden, kinazolin alkaloitlerinin (vasisin ve vasisinon gibi) sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu kimyasalların, prostaglandinlerin salınımı vasıtasıyla uterus uyarıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (Mahmoudian ve ark., 2002).

1. **Etkileşim Bilgileri**

*P. harmala* bitkisinin tohumları ile antidepresanların etkileşim yapabileceği konusunda yayın bulunmaktadır (Bakım ve ark., 2012).

1. **Bitkinin Tohum 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 görüşte Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu kompendiyumda yer alan aynı adlı listede, *P. harmala* bitkisinin kullanılan kısmı olarak tamamı gösterilmiş, içerdiği şüpheli kimyasal olarak ise harmin, harmalin gibi indol alkaloitler (beta-karbolinler) ve vasisin, vasisinon gibi alkaloitler belirtilmiştir (EFSA, 2012).

Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyonlar (THIE) tarafından yayımlanan *“Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi”*nde, *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (THIE, 2023).

*P. harmala*’nın tohum kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** *Peganum harmala* bitkisinin tohum kısımlarının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kullanılan kısmı** | **Almanya1** | **Avusturya2** | **Belçika3** | **Bulgaristan4** | **Çekya5** | **Danimarka6** | **Fransa7** | **Hırvatistan8** | **Hollanda9** | **İngiltere10** | **İtalya11** | **Macaristan12** | **Polonya13** | **Romanya14** |
| **Tohum** | N | YA | N | N | YA | N | YA | YA | YA | YA | YA | N | YA | N |
| N: Negatif  P: Pozitif  P\*: Koşullu pozitif  YA (Yer Almıyor): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren listede yer almamaktadır. | | | | | | | | | | | | | | |

**1**Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi tarafından “*Bitki ve Bitki Kısımları Taslak Listesi”* yayımlanmıştır. *P. harmala* bitkisi bu listenin Liste-A (Gıdada kullanımı tavsiye edilmeyen gıdalar) grubunda yer almaktadır. Ancak bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili bilgi verilmemiştir. Söz konusu listede, *P. harmala’*nınpsikoaktif ve halusinojenik etkileri nedeniyle riskli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bitkinin yapısında bulunan kritik bileşenlerin, harmin, harmalin gibi indol alkaloitler ile kinolin alkaloitler olduğu bildirilmiştir (BVL, 2014).

**2** Avusturya Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan bir dokümanda, takviye edici gıdalara yönelik olarak pozitif ve negatif olmak üzere iki ayrı bitki listesi bulunmaktadır: *“Takviye Edici Gıdalarda Miktar Kısıtlaması Olmaksızın Kullanılabilen Bitkiler ve Bitki Kısımları”* başlıklı liste ve *“Takviye Edici Gıdalarda Kullanılamayan Bitkiler ve Bitki Kısımları”* başlıklı liste. *P. harmala* bitkisi söz konusu listelerde yer almamaktadır (BMASGK, 2023).

**3** Belçika’da 1997 yılında *“Bitki ve Bitkisel Preparatlardan Oluşan veya Bunları İçeren Gıdaların Üretimi ve Ticaretine İlişkin Kraliyet Kararnamesi”* yayımlanmıştır. 2017 yılında güncellenmiş olan bu Kararnamede, üç ayrı bitki listesi bulunmaktadır: *Gıda Olarak veya Gıdalarda Kullanılamayan 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. *P. harmala* bitkisi Liste 1’de yer almaktadır. Ancak bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili bilgi verilmemiştir(SPSCAE, 2017).

**4** 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. *P. harmala* bitkisi bu listede yer almakta olup, kullanımına izin verilmeyen bitki kısımları “tüm kısımlar” olarak belirtilmiştir (MHB, 2004).

**5** Çek Cumhuriyeti Resmi Gazetesi’nde yayımlanan *“Takviye Edici Gıdalar İçin Gereklilikler ve Gıda Maddelerine Besin Öğelerinin İlave Edilmesine İlişkin 225/2008 Sayılı Tüzük”* kapsamında bitkilerle ilgili iki liste bulunmaktadır. Tüzüğün *“Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Diğer Bazı Maddelerin Kullanım Şartları”* başlıklı Ek 3’ünde bulunan 1 nolu listede bazı bitkilerin kullanım şartları belirlenmiştir. Aynı Tüzüğün *“Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Diğer Maddeler”* başlıklı Ek 4’ünde yer alan Tablo 1’de ise *“Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Bitkiler”* listesi bulunmaktadır. Söz konusu Tüzük kapsamında *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (CR, 2008).

**6** 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 ikinci listede yer alan *P. harmala* bitkisinin tamamı için gıdalarda kullanımının “kabul edilemez” olduğu belirtilmiştir (DTU, 1998; DTU, 2011).

**7** 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 bulunmaktadır. Söz konusu listede *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (MASS, 2008).

**8** 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. Söz konusu listede *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (MZ, 2013).

**9** Hollanda’da Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan *“Bitkisel Maddelere İlişkin Kararname”*de bitkisel ürünlerle ilgili düzenlemelere yer verilmiştir. Kararnamenin Ek 1’inde listelenen bitkiler için pirolizidin alkaloitlerinin limiti 1 mg/kg olarak belirlenmiş ve aristolojik asit ve yohimbe alkaloitlerinin kullanımı yasaklanmıştır. Aynı Kararnamenin Ek 2’sinde ise gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitkiler ve mantarlar belirlenmiştir. Söz konusu Kararnamede *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (VWS, 2001).

**10** İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından *“Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri”* başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (MHRA, 2005).

**11** İtalya’da 2018 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. *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (MDS, 2018).

**12** Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü tarafından *“OGYÉI Uzman Komitesi Tarafından Takviye Edici Gıdalarda Kullanılması Tavsiye Edilmeyen Bitkiler”* listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. harmala* bitkisinin bütün kısımları yer almaktadır. Bitkinin yasaklanmasına veya kısıtlanmasına neden olan harman, harmin gibi alkaloitler olduğu belirtilmiştir. Alkaloitlerin güçlü bir psikoaktif etki gösterdiği için tavsiye edilmediği ifade edilmiştir (OGYÉI, 2018).

**13** Polonya Bitki Komitesi tarafından *“Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi”* yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. harmala* bitkisine yer verilmemiştir (PKZ, 2013).

**14** 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 Sayılı Yönetmelik”*in ekinde üç ayrı bitki listesi düzenlenmiştir: *İnsan Tüketimi için Tehlikeli Olan 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. *P. harmala* bitkisi Liste 1’de yer almaktadır. Ancak bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili bilgi verilmemiştir (MADR ve MS, 2014).

1. **Kısıtlamalar ve Uyarılar**

Bu konuda herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

# SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda; *Peganum harmala* L.bitkisinin tohumlarının alkaloit taşıdığı, halusinojenik etkileri başta olmak üzere çeşitli toksik etkilerinin bulunduğu, bitkinin geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahip olduğu, bu nedenle halk ilacı olarak ve geleneksel tıp sistemlerinde hastalıkların tedavisine yönelik olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Ülkemizde *P. harmala* bitki tohumunun kullanılması sonucu ortaya çıkan iki zehirlenme vakası bildirilmiştir. Ayrıca, diğer ülkelerde de *P. harmala* tüketimine bağlı olarak çeşitli zehirlenme vakalarının bildirildiği ve bu vakalardan birinin ölümle sonuçlandığı bilgisine ulaşılmıştır.

Literatürde, *Peganum harmala* L. bitkisinin şiddetli zehirlenmelere, sindirim bozukluklarına (epigastrik ağrı, bulantı ve kusma), bradikardi, aritmi ve arteriyel hipotansiyon gibi dolaşım sorunlarına, solunum bozukluklarına (dispne, solunum felci), nörolojik belirtilere (serebellar ataksi, şiddetli periferik polinöropati), ölüm gibi farklı semptomlara, karaciğer hasarı ve böbrek yetmezliği (üremi, anüri) vb. durumlara neden olduğuna dair çalışmalar ve veriler mevcuttur.

Diğer taraftan, *Peganum harmala* L. bitkisinin tohum kısmının diğer ülkelerde gıda olarak kullanım durumuna bakıldığında, bitkiye yer verilen ülke listelerinin tümünde negatif olduğu görülmektedir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *Peganum harmala* L. bitkisinin tohumunun ve tohumundan elde edilen ekstrelerinin, gıdalarda kullanımının güvenilir olmadığı değerlendirilmiş ve Bitki Listesindeki durumunun negatif (N) olarak güncellenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

# KAYNAKLAR

Asgarpanah, J., Ramezanloo, F., Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L., African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 6(22), 1573-1580, 2012.

Bakım, B., Sertcelik, S., Tankaya, O., A case of serotonin syndrome with antidepressant treatment and concomitant use of the herbal remedy (*Peganum harmala*), Klinik Psikofarmaloji Bülteni, 22(4), 359-361, 2012.

Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, İstanbul Üniversitesi Yayın No:3255, İstanbul, 1984.

Berdai MA, Labib S, Harandou M. Peganum harmala L. Intoxication in a Pregnant Woman. Case Rep Emerg Med. 2014;2014:783236. doi: 10.1155/2014/783236. Epub 2014 May 14. PMID: 24955262; PMCID: PMC4053228.

Benbott, A., Bahri, L., Boubendir, A., Yahia, A., Study of the chemical components of *Peganum harmala* and evaluation of acute toxicity of alkaloids extracted in the Wistar albino mice, J. Mater. Environ. Sci., 4(4), 558-565, 2013.

Bettihi, S., Mahdeb, N., & Bouzidi, A. (2022). Evaluation of Maternal Toxicity in Rats Exposed to the Total Extract of the Alkaloids in the seeds of Peganum harmala L. during Pregnancy. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, *10*(10), 2067–2075. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v10i10.2067-2075.5491>

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_Oesterreichische_Liste_essbarer_Wildpflanzen_u_1.pdf> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

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> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

Chen, X., Mei, X. Y., Ren, Z. M., Chen, S. S., Tong, Y. L., Zhang, C. P., Chen, J., Dai, G. H. Comprehensive insights into berberine's hypoglycemic mechanisms: A focus on ileocecal microbiome in db/db mice. Heliyon, 10(13), 2024.

Dehiri, M., Diafat, A., Fatmi, W. et al. Toxicity evaluation of Algerian Peganum harmala seed hydromethanolic extract. Toxicol. Environ. Health Sci. 14, 351–359 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13530-022-00149-2>

DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 1998. http://www.food.dtu.dk/~/media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-1998/drogelisten.ashx (Erişim tarihi: 10/10/2024)

DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 2011. http://www.food.dtu.dk/~/media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-2011/Drogelisten%20tillæg.ashx (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Dube, A., Misra, P., Khaliq, T., Tiwari, S., Kumar, N., Narender, T., Therapeutic potential of harmala (*Peganum harmala* L.) seeds with an array of pharmacological activities, Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention, Chapter 71, San Diego, Academic Press: 601-609, 2011.

EFSA, Compendium of botanicals reported to contain naturally occuring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements, EFSA Journal, 2012. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2663 (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Ghizlane EA, Manal M, Ines HA, Soufiane D, Moussa L, Houssam B, Brahim H. Fatal poisoning of pregnant women by peganum harmala L.: A case reports. Ann Med Surg (Lond). 2021 Jul 29;68:102649. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102649. PMID: 34401132; PMCID: PMC8350184.

Gökkaya, İ., Renda, G., Subaş, T., Özgen, U. (2023). Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Studies on Peganum harmala L.: An Overview of the Last Decade. Clinical and Experimental Health Sciences, 13(3), 664-678. <https://doi.org/10.33808/clinexphealthsci.1125345>

Herraiz, T., Gonzales, D., Ancin-Azpilicueta, C., Aran, V.J., Guillen, H., β-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO), Food and Chemical Toxicology, 48, 839-845, 2010.

IPCS, Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations, 0.8912 Peganum harmala L. (PIM 402F. French), 1997.

<http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim402fr.htm> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

Kartal, M., Altun, M. L., Kurucu, S., HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 31, 263-269, 2003.

Khan, F. A., Maalik, A., Iqbal, Z., Malik, I., Recent pharmacological developments in β-carboline alkaloid “harmaline”, European Journal of Pharmacology, 2013.

Koçak, Y., Şahin, A., *Peganum harmala* L. (Üzerlik) tohum ekstresinin analjezik aktivitesi ve akut toksisitesinin fareler üzerinde belirlenmesi, Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi, 20(1), 27-30, 2009.

Lamchouri, F., Settaf, A., Cherrah, Y., Hassar, M., Zemzami, M., Atif, N., *In vitro* cell toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines, Fitoterapia, 71(1), 50-54, 2000.

MADR ve MS, ORDIN- privind modificarea şi completarea Ordinului ministrului agriculturii, pădurilor şi dezvoltării rurale şi al ministrului sănătăţii nr. 244/401 din 22 aprilie 2005 privind prelucrarea, procesarea şi comercializarea plantelor medicinale şi aromatice utilizate ca atare, parţial procesate sau procesate sub formă de suplimente alimentare predozate, 2014. <http://www.madr.ro/ro/proiecte-de-acte-normative/download/677_3807eb2a5a17967c5a8ff5a5d796f855.html> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

Mahmoudian, M., Jalilpour, H., Salehian, P., Toxicity of *Peganum harmala*: Review and a case report, Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics, 1, 1-4, 2002.

Moshiri M, Etemad L, Javidi S, Alizadeh A. Peganum harmala intoxication, a case report. Avicenna J Phytomed. 2013 Summer;3(3):288-92. PMID: 25050285; PMCID: PMC4075715.

Marwat, S. K., Rehman, F., Medicinal and pharmacological potential of harmala (*Peganum harmala* L.) seeds, Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention, Chapter 70, San Diego, Academic Press: 585-599, 2011.

MASS, Code de la santé publique, Article D4211-11, 2008. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BA92869A63642E10674E0D9B05E8E6F8.tpdjo10v\_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000019377852&dateTexte=20110221&categorieLien=id (Erişim tarihi: 10/10/2024)

MDS, Ministero Della Salute, Gazzetta Uffıcıale Della Repubblıca 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: 11/10/2024)

MHB, Наредба № 47 oт 28 Декември 2004 Г. За Изискванията Към Хранителните Добавки, 2007. <https://www.mh.government.bg/upload/4542/naredba47-ot-2004g-iziskvania-kam-hranitelnite-dobavki.pdf> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

MHRA, List of herbal ingredients and their reported uses, 2005. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-pol/documents/websiteresources/con009277.pdf (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Moshiri, M., Etemad, L., Javidi, S., Alizadeh, A., *Peganum harmala* intoxication, a case report, Avicenna Journal of Phytomedicine, 3(3), 288-292, 2013.

MZ, Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani, Prilog III: Lista dopuštenih biljnih vrsta i gljiva, 2013. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\_04\_41\_777.html (Erişim tarihi: 10/10/2024)

OGYÉI, Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények, 2018. <https://ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazasra_nem_%20javasolt_novenyek_2018.pdf> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

PKZ, Lista surowców roślinnych do stosowania w suplementach diety, 2013. http://www.postepyfitoterapii.pl/wp-content/uploads/2014/11/pf\_2013\_146-156.pdf (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Patel, K., Gadewar, M., Tripathi, R., Prasad, S. K., Patel, D. K., A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid ‘‘Harmine’’, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 660-664, 2012.

Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of Peganum harmala Linn: A 28-day study in rats, Journal of Ethnopharmacology, Volume 238, 2019, 111866, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111866>.

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. 21.XI.1997), Version consolidée, 2017. <https://www.health.belgium.be/fr/version-consolidee-arrete-royal-du-29-aout-1997> (Erişim tarihi: 11/10/2024)

THIE, Inventory List of Herbals Considered as Food, 2023. <https://thie-online.eu/files/thie/docs/2023-06-22_PU_THIE%20Inventory%20List_2023_final.pdf> (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Wang Y., Wang, H., Zhang, L. Zhang, D. Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of Peganum harmala Linn: A 28-day study in rats, Journal of Ethnopharmacology, Volume 238, 2019.

VWS, Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, 2001. http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174 (Erişim tarihi: 10/10/2024)

WFO, 2024. <https://www.worldfloraonline.org/> ( Erişim Tarihi: 11.10.2024)

Yürüktümen, A., Karaduman, S., Bengi, F., Fowler, J., Syrian rue tea: A recipe for disaster, Clinical Toxicology, 46, 749-752, 2008.

# KISALTMALAR

|  |  |
| --- | --- |
| 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 | : Czhech Republika (Çek Cumhuriyeti) |
| DTU | : Danmarks Tekniske Universitet (Danimarka Teknik Üniversitesi) |
| EFSA | : European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) |
| LD50 | : Bir canlı popülasyonunun istatistiksel olarak %50’sini öldüren kimyasal maddenin dozu (median lethal dose). |
| MADR | : Ministerul Agriculturii şi Dezvoltǎrii 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) |
| MS | : Ministerul Sănătății (Romanya Sağlık Bakanlığı) |
| MZ | : Ministarstvo Zdravlja (Hırvatistan Sağlık Bakanlığı) |
| OGYÉI | : Országos Gyogyszereszeti és Élelmezés – egészsézegügyi Intézet (Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Enstitüsü) |
| PKZ | : Polski Komitet Zielarski (Polonya Bitki Komitesi) |
| 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) |
| VWS | : Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Hollanda Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı) |
| WFO | : The World Flora Online |

1. 2. ve 3. Dönem GOKB Komisyonlarının değerlendirmelerine istinaden hazırlanmış, 4. Dönem GOKB komisyonu tarafından yeniden değerlendirilerek 17/10/2024 tarihli toplantıda kamuoyu görüşüne açılmak üzere kabul edilmiştir. [↑](#footnote-ref-1)