



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

BİLİMSEL GÖRÜŞ

***Actaea racemosa* L. (Syn: *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.) Bitkisinin Kök ve Rizom Kısımlarının Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş¹**

Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu

ÖZET

Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu tarafından, “Bitki Listesi”nin yeniden gözden geçirilmesi kapsamında, *Actaea racemosa* L. bitkisinin kök ve rizom kısımlarının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *Actaea racemosa* L. bitkisinin kök ve rizom kısımları ve bunların ekstrelerinin ilaç olarak kullanımının yaygın olduğu, karaciğerde toksik etkilere sebep olabileceği ancak hepatotoksik etkisinin tam olarak kanıtlanmadığı, meme kanseri olan ve risk taşıyan kadınlarda metastaz riskini artırabileceği, meme ve diğer hormon duyarlı kanser öyküsü olan kadınlarda güvenilirlik verisi eksikliği nedeniyle kullanımından kaçınılmalı uyarısı bulunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bitkinin takviye edici gıdalarda kullanıldığı, klinik çalışmalarda yan etki oranının düşük olduğu ve bunların çoğunun minör düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *Actaea racemosa* L. bitkisinin kök ve rizomlarının ve bu kısımlardan elde edilen ekstrelerinin Bitki Listesindeki durumunun, bahse konu bitki kısımlarını ve ekstrelerini içeren ürünlerin üzerinde "Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar tarafından kullanılmamalıdır. Meme kanseri ve/veya hormona bağlı kanser tedavi sürecinde olanlar kullanmadan önce doktora danışmalıdır." uyarısının bulunması koşulu ile pozitif (P) olarak güncellenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2025

ANAHTAR KELİMELER

Actaea racemosa L., kohoş, kök, rizom, bitki listesi.

¹ 2. ve 3. Dönem GOKB Komisyonlarının değerlendirmelerine istinaden hazırlanmış, 4. Dönem GOKB Komisyonu tarafından yeniden değerlendirilerek 07/02/2025 tarihli toplantıda kamuoyu görüşüne açılmak üzere kabul edilmiş, 13/02/2025 tarihinde kamuoyu görüşüne açılmış, 17/03/2025 tarihli Komisyon toplantısında görüş değerlendirmesi tamamlanarak kabul edilmiştir.



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

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İÇİNDEKİLER	2
KONUNUN GEÇMİŞİ.....	3
GÖREV TANIMI.....	3
DEĞERLENDİRME	4
1. Bitkinin Tanımlanması	4
2. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Kimyasal Yapısı	4
3. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler.....	5
4. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler	5
5. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler.....	6
6. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler	7
7. Etkileşim Bilgileri	11
8. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu.....	12
9. Kısıtlamalar ve Uyarılar	16
SONUÇ VE ÖNERİLER	17
KAYNAKLAR	18
KISALTMALAR	23



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

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 *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt. bitkisi ilk yayımlanan listede pozitif (P) olarak yer almıştır. Yenilenen bitki sistematığına göre bitkinin Latince ismi *Actaea racemosa* L. olarak güncellenmiştir.

GÖREV TANIMI

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



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

DEĞERLENDİRME

1. Bitkinin Tanımlanması

Familyası: Ranunculaceae

Bilimsel (Latince) adı: *Actaea racemosa* L. (WFO, 2025)

Sinonimleri: *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., *Cimicifuga serpentaria* Pursh,(WFO, 2025)

Türkçe adı: Simisifuga, Kohoş, Karayılan.

İngilizce adı: Black cohosh, Black bugbane, Cohosh bugbane, Black snakeroot, Blackroot, Rattleroot, Bugwort, Bugwort rattleroot, Fairy candle.

Kullanılan kısımları: Kök ve rizom.

Kullanılan kısımların elde ediliş yöntemleri ve kullanım şekli

Bitkinin rizom ve kök kısımları temizlendikten sonra kurutulmakta ve bütün olarak veya parçalanarak kullanılmaktadır. Ayrıca, izopropil alkol (%40) ve etanol (%58-60) kullanılarak elde edilen kuru ve sıvı ekstreleri de bulunmaktadır.

Sıvı izopropil alkol ve kuru etanol ekstresinden hazırlanmış tabletler veya kapsüller halinde ve bazen diğer bitkilerle birlikte formüle edilmiş şekilde, geleneksel tıbbi ürün veya takviye edici gıda olarak satılmakta ve kullanılmaktadır. Ekstre için önerilen günlük alım miktarı 40 mg'dır (~0.5 mg/kg/gün) (Feliciano ve ark., 2012).

2. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Kimyasal Yapısı

A. racemosa bitkisinin kök ve rizomları, temel olarak üç bileşik grubunu içermektedir: sikloartanol yapısında triterpenler (akteol, asetilakteol, 26-deoksiakteol, simigenol, aktein, 23-epi-26-deoksiaktein (=27-deoksiaktein) ve simisifugozit), fenolik asitler ve türevleri (fukinolik asit, (E)-izoferulik asit) ve flavonoidler (formononetin). Bitkisel preparatlar, triterpen glikozitlerin (aktein, simifugozit ve simirasemozidler) kompleks bir karışımını içermektedir. Toplam triterpen glikozit miktarı yaklaşık 40-70 mg/g (27-deoksiaktein üzerinden hesaplanan) kadardır. İzoflavon yapısındaki formononetinin bitkinin bileşimindeki varlığı hakkında tartışmalı raporlar bulunmaktadır. Bu bileşik (formononetin), rizomun metanol ekstresinde kuru ağırlık üzerinden 3.5 µg/g miktarına kadar izole edilmiş olmasına rağmen, kökün alkol ekstresinde ve ticari ürünlerde saptanamamıştır. Bitkisel ürünlerde; ksiloz, arabinoz, uçucu yağlar, tanenler ve küçük miktarlarda kinolizidin tipi alkaloidler (özellikle sitizin ve N-metilsitizin) de tespit edilmiştir (WHO, 2002; Barnes ve ark., 2007; Borelli ve Ernst, 2008; EMA, 2010).



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

3. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

Gıdalarda kullanımı

Takviye edici gıdalarda kullanılmaktadır.

Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı

A. racemosa bitkisinin rizomları geleneksel olarak; adet öncesi rahatsızlık, dismenore (ağrılı adet), erken doğum, “zor” doğum, doğum sonrası ağrı ve perimenopozal semptomlar dahil olmak üzere, enflamatuar ağrı, nevralji ve birçok jinekolojik rahatsızlık için bir çare olarak kullanılmıştır (Feliciano ve ark., 2012). Amerikan yerlileri tarafından çoğunlukla, kas-iskelet sistemi ağrısı için ve ayrıca ateş, öksürük, zatürre ve adet düzensizlikleri için kullanılmıştır (Betz ve ark., 2009). Meksika, Guatemala ve Brezilya gibi Orta ve Güney Amerika ülkelerinde geleneksel olarak menopoza ve menopoza bağlı cinsel disfonksiyon gibi rahatsızlıklara karşı kullanıldığı bilinmektedir (Salari ve ark. 2021). Günümüzde, bitkinin rizomlarından elde edilen standart ekstreler, çoğunlukla menopoza süresince ortaya çıkabilen sıcak basması, gece terlemesi, vajinal kuruluk ve diğer semptomların (uyku bozuklukları, asabiyet) tedavisinde kullanılmaktadır (WHO, 2002; Borelli ve Ernst, 2008). Ayrıca, romatizmal ağrılarda semptomatik rahatlama için kullanılan geleneksel tıbbi ürünü de bulunmaktadır (EMA, 2010).

Deneyisel veya klinik verilerle desteklenmemiş olmakla birlikte, halk hekimliğinde öksürük, hazımsızlık, epilepsi, kaburgalar arası adale ağrısı, romatoid artrit, siyatik, yılan sokması, kulak çınlaması ve boğmaca tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir (WHO, 2002).

4. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler

Actaea ekstrelerinin, özellikle izopropanolik ekstresinin, kadınların menopoza semptomları için güvenle ve geleneksel östrojen replasman tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda da kullanılabileceği ifade edilmektedir (Dog ve ark., 2003, 2004).

A. racemosa bitkisinin rizomlarından elde edilen preparatların tıbbi amaçlı olarak kullanımının değerlendirildiği EMA raporunda, 24’den fazla klinik denemede, 6300’den fazla hastada söz konusu preparatların menopoza bağlı şikâyetlerin (sıcak basması ve aşırı terleme gibi) giderilmesinde etkili olduğunun gösterildiği belirtilmiştir (EMA, 2010).

A. racemosa’nın östrojenik özelliklere sahip olup olmadığı tartışılmaktadır. *A. racemosa*’nın östrojenik etkilerine ilişkin veriler çelişkilidir. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen veriler, *A. racemosa*’nın etkinliğinin doğrudan östrojenik etki mekanizmasına dayandığını kanıtlamak için yeterli değildir. Farmakolojik çalışmalara göre, östrojenik etki mekanizması hakkında nihai bir değerlendirme yapılamamıştır (EMA, 2010).

A. racemosa kök ve rizomlarından etanol ile hazırlanan ekstrenin 128 mg/gün (7.27 mg triterpen glikozit taşıyan standardize ekstre) plasebo ile kıyaslanarak uygulandığı bir araştırmada, 12 ay süreyle günlük kullanımında vazomotor semptomlara (sıcak basması ve



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

gece terlemesi) neden olmadığı, standardize ekstrenin güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (Geller ve ark., 2009).

442 hasta, 3 ay süreyle yüksek doz (13mg/gün) ve sonrasında 6 ay boyunca düşük doz (6.5 mg/gün) standardize *A. racemosa* ekstresi verilerek, 1., 3. ve 6. ayda ziyaret edilerek menopozla oluşan çeşitli parametreleri incelenmiştir. Hastaların yüksek doza yanıtı % 85 oranında, düşük doza yanıtı % 78 oranında gerçekleşmiş, semptomlarda düzelme görülmüştür. İstatistiki değerlendirmeler sonucu kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir (Drewe ve ark., 2013).

Almanya’da ankete dayalı yapılan bir araştırmada 3227 hastanın 527’sinde (% 21.1) menopoz şikayetlerinin giderilmesinde etkili bulunmuştur (von Studnitz ve ark., 2013).

Ekstresinin, meme kanseri hastaları da dâhil olmak üzere klimakterik şikayetlerin bulunduğu kadınların tedavisi için iyi bir östrojenik olmayan alternatif çözüm olabileceği bildirilmiştir (Wuttke ve ark., 2014).

Bir başka araştırmada ise % 50 lik etanol ekstresinin 40 mg lık dozlarının, 27 hastada 12 hafta uygulanması sonucu menopoz şikayetlerini azaltmada plaseboya üstünlüğünün bulunmadığı sonucuna varılmıştır (Tanmahasamut ve ark.,2015).

Postmenopoz dönemindeki 31 kadın hasta üzerinde 28 gün boyunca 160 mg/gün dozda *A. racemosa* kuru ekstresi (23-epi-26-deoxyactein üzerinden hesaplanmış %2,5 toplam triterpen glikozit) tedavisi sonucunda hastaların endoteliyal fonksiyonlarında olumlu gelişme görüldüğü kaydedilmiştir (Fernandes ve ark. 2020).

Meme kanseri teşhisli 20 mg/gün tamoksifen tedavisi gören 40 hasta üzerinde aynı anda 40 mg/gün *A. racemosa* ekstresi (%5-7 toplam triterpen glikozit üzerinden standardize) uygulamasının hastaların cinsel fonksiyonlarında olumlu etkiye yol açtığı bildirilmiştir (Macruz ve ark. 2022).

5. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından piyasada bulunan gıda takviyesinin kullanımında 9 yan etki vakası bildirilmiş olup, bunlardan sadece bir tanesi (baş ağrısı ve yüksek kan basıncı) *A. racemosa*’nın tek başına kullanımı sonucunda ortaya çıkmıştır. Diğer yan etkiler, *A. racemosa* ve diğer bitkisel preparatların karışımı olan ürünlerle ilişkilendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi tarafından, *A. racemosa*’nın tek başına preparatları veya diğer maddelerle karışımları için 35 yan etki (belirli organlara atfedilmeyen genel semptomlar) bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, yan etki oranının düşük olduğu (% 5.4) ve yan etkilerin çoğunun (% 97) minör düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

A. racemosa’nın yan etkilerine ilişkin yayınların derlendiği bir makalede, bitkinin yan etkileri nadir, hafif ve geri dönüşlü olarak değerlendirilmiştir. Gastrointestinal semptomlar ve cilt döküntülerinin kayıtlarda en yaygın görülen yan etkiler olduğu belirtilmiştir. Bildirilen yan etkilerin % 97’sinin minör düzeyde olduğu ve az sayıdaki şiddetli etkilerin ise bitki ile nedensel bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (Borelli ve Ernst, 2008).



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

A. racemosa'nın tıbbi ilaç olarak güvenilirliğine ilişkin tüm klinik verilerin derlendiği bir makalede, sadece hafif, geçici yan etkilerin ortaya çıkma riski bulunduğu belirtilmiştir (Aronson, 2009).

A. racemosa içeren ürünlerin kullanımı, karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak sıklığı bilinmemektedir (EMA, 2010).

Ciltte alerjik reaksiyonlar (ürtiker, cilt kaşıntısı, deri döküntüsü), yüz ödemi, periferik ödem ve gastrointestinal semptomlar (örneğin; hazımsızlıkla ilgili rahatsızlıklar, ishal) bildirilmiştir. Ancak sıklığı bilinmemektedir (EMA, 2010).

Bir vaka raporunda, 54 yaşındaki bir kadının şiddetli bir halsizlik yaşadığı bildirilmiştir. Hasta, menopozun vazomotor semptomlarını iyileştirmek için bir *A. racemosa* ürünü aldığını belirtmiştir. Hasta, her bir tabletinde 20 mg kurutulmuş rizom ve kök ekstresi içeren bu üründen 1 yıl boyunca günde iki kez 1 tablet almış ve daha sonra tedaviyi kesmiştir. İki ay sonra aynı tedaviye tekrar başlamış ve tedaviye tekrar başlanmasından 2 ay sonra halsizlik ortaya çıkmıştır. Hasta bu süreçte hayat tarzını değiştirmemiş, egzersiz yapmamış ve başka bir ilaç almamıştır. Yazar, bu duruma *A. racemosa*'nın neden olduğu varsayımında bulunmuştur (EMA, 2010).

Başka bir raporda, kol ve bacaklarında asemptomatik, bölgesel eritmeli plaklar bulunan 56 yaşındaki bir kadın hastadan bahsedilmiştir. Histolojik olarak, psödolenfoma teşhisi doğrulanmıştır. Hasta, menopoza bağlı şikâyetlerden dolayı, *A. racemosa* ihtiva eden bir ürünü 1 yıl boyunca almıştır. İlk uygulamadan altı ay sonra ilk deri lezyonları ortaya çıkmıştır. Ürünün kullanımına son verilmesi ile semptomlarda gerileme olmuş ve 12 hafta içinde lezyonlar tamamen düzelmiştir. Bu rapor, ilk psödolenfoma raporudur. Ancak alerjik deri reaksiyonları daha önce de bildirilmiştir (EMA, 2010).

Sınırlı veri bulunmasından dolayı, hastaların karaciğer toksisitesi ile ilgili belirtileri dikkatli bir şekilde gözlemlemesi gerekmektedir. Bu yüzden hastalara, muhtemel bir karaciğer hasarına ilişkin semptomlara (yorgunluk, iştah kaybı, derinin ve gözlerin sararması, bulantı ve kusma ile birlikte şiddetli üst mide ağrısı, koyu renkli idrar gibi) özellikle dikkat etmesi tavsiye edilmektedir. Bugüne kadar edinilen prelinik ve klinik verilere göre, *A. racemosa* preparatlarının karaciğer toksisitesine sebep olabileceği hususu göz ardı edilemez (EMA, 2010).

6. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler

A. racemosa bitkisi ile ilgili olarak son dönemlerde çeşitli güvenilirlik endişelerinin [örneğin; hepatotoksite, bitki-ilâç etkileşimi, kalp-damar hastalığı] dile getirildiği belirtilmiştir. Bitkinin güvenilirliğinin ve faydalarının ele alındığı bir makalede, meme dokusu ve karaciğerdeki etkilerinin endişe verici olduğuna dikkat çekilmiştir. Hepatotoksite son dönemlerde ortaya çıkan bir konu olsa da her iki endişenin de önemli tartışmalara ve araştırmalara konu olduğu ifade edilmiştir (Borelli ve Ernst, 2008; Betz ve ark, 2009).



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

A. racemosa'nın östrojenik aktivitesi hakkında çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Östrojen reseptörlerini etkileyerek hormon duyarlı kanserler üzerinde olumsuz etki riski taşımaktadır. Hayvan çalışmaları sonuçlarına göre, *A. racemosa*'nın meme kanseri olan ve risk taşıyan kadınlarda metastaz riskini artırabileceği ileri sürülmektedir. Meme ve diğer hormon duyarlı kanser öyküsü olan kadınlarda güvenilirlik verisi eksikliği nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır (UKMi, 2012).

Başka bir makalede ise; mevcut bilimsel literatürün bu bitkinin karaciğer üzerinde toksik olabileceğini gösterdiği, tarihsel kullanımları ve kimyasal bileşiklerinin değerlendirilmesi sonucunda kalp ve üreme ile ilgili toksisite potansiyeline de sahip olabileceği bildirilmiştir (Feliciano ve ark., 2012).

Bitkinin, protein S eksikliği olan hastalarda tromboz riskini artırabileceği konusunda teorik bir risk bulunmaktadır. Bu durum, bitkinin östrojenik etkilere sahip olmasına bağlanmaktadır (UKMi, 2012).

Akut toksisite

Bitkinin akut toksisitesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır (EMA, 2010).

Subkronik toksisite

B6C3F1/N fareleri ve Wistar sıçanları ile gerçekleştirilen bir çalışmada, *A. racemosa*'nın genel toksisitesi ve östrojenik/anti-östrojenik etkisi araştırılmıştır. Bitkinin etil alkol ekstresi, dişi farelere ve sıçanlara 90 gün boyunca gavaj yoluyla, 0.15 (sadece sıçanlara), 62.5 (sadece farelere), 125, 250, 500 veya 1000 mg/ kg/gün olarak verilmiştir. Ekstre, her iki türde, rejeneratif olmayan makrositik anemi ve periferik mikronukleuslu kırmızı kan hücrelerinin sıklığındaki artış ile uyumlu şekilde doza bağlı olarak hematolojik değişikliklere neden olmuştur. Farelerde görülen etkiler daha şiddetli olmuş; tüm uygulama gruplarında kırmızı kan hücrelerinin sayısı düşmüş, 125 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda mikronukleuslu kırmızı kan hücreleri artmıştır. Sıçanlarda doza bağlı timüs ve karaciğer toksisitesi görülmüş ancak farelerde görülmemiştir. Diğer organlarda biyolojik olarak belirgin bir etki görülmemiştir. Sıçanlarda ergenlik dönemi, en yüksek uygulama dozunda 2.9 gün gecikmiş; benzer büyüklükte bir gecikme farelerde 125 ve 250 mg/kg doz gruplarında ortaya çıkmış ancak daha yüksek dozlarda gecikme olmamıştır. Farelerde ilave olarak uterus üzerinde bir araştırma yapılmıştır: 3 gün boyunca farelere uygulanan 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100 ve 500 mg/kg'lık dozlarda östrojenik veya anti-östrojenik bir etki tespit edilmemiştir (Feliciano ve ark., 2012).

Kronik toksisite

Wistar sıçanları ile izopropil alkol ekstresi kullanılarak yapılan 6 aylık bir oral toksisite çalışması bulunmaktadır. Günlük dozlar 2.925, 21.06 ve 58.5 mg/kg vücut ağırlığı (sırasıyla 250, 1800 ve 5000 mg granül/kg vücut ağırlığı) olarak uygulanmıştır. Yüksek dozda çeşitli etkiler kaydedilmiştir: karaciğer ağırlığında relatif artış, over ağırlığında artış ve kalpte belirgin değişiklikler. Bu değerler, 8 haftalık iyileşme döneminde normale dönmüştür. Bu



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

nedenle, NOAEL değeri 21.06 mg/kg vücut ağırlığı (insandaki eşdeğer dozu 3.23 mg/kg vücut ağırlığı) olarak belirlenmiştir (EMA, 2010).

İzopropanol ekstresi ile gerçekleştirilen 6 aylık bir çalışmada, doku ve organlarda östrojen benzeri hiçbir morfolojik değişiklik bildirilmemiştir. Olası östrojen reseptör eğilimi ve meme veya endometrium kanseri gibi hormona bağlı veya östrojene bağlı tümörü olan hastaların tedavi sonuçlarına ilişkin etki şekli hakkında tartışma devam etmektedir (EMA, 2010).

Genotoksisite

İzopropil alkol ekstresinin mutajenisitesi Ames testi kullanılarak çalışılmıştır. Test, *Salmonella typhimurium*'un TA98, TA100, TA1535, TA1537 ve TA1538 suşları ile yapılmıştır. En yüksek konsantrasyon 1000 µg/plaka olarak uygulanmıştır. Bu test sonucunda genetik mutasyona rastlanmamıştır. Ancak uygulanan test, kullanılan *Salmonella* suşları açısından mevcut kılavuzların gerekliliklerini tam olarak karşılamamaktadır. Verilen konsantrasyonların doğal ekstreya mi veya ekstre preparatına mı ait olduğu açık olmadığı için ve farmakokinetik veriler eksik olduğu için, denenen en yüksek konsantrasyonun uygunluğu hakkında bir değerlendirme yapmak mümkün değildir (EMA, 2010).

Karsinojenisite

İnsan kanser hücre hatları kullanılan *in vitro* çalışmalarda ve hayvan tümör modelleri kullanılan *in vivo* çalışmalarda, *A. racemosa*'nın hiçbir etkisi bulunmadığı ileri sürülmüştür. Ancak, veriler nihai bir sonuca varmak için yeterli değildir. MMTV-neu transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, *A. racemosa*'nın metastatik hastalıkların ilerlemesini hızlandırdığı bildirilmiştir. *A. racemosa* ekstresi verilen dişi farelerde, akciğer tümörü tespit edilen farelerin yüzdesi kontrol grubuna göre artmıştır (primer meme tümörü taşıyan dişilerin % 26.5'na karşılık (n=110), kontrol grubunda % 10.7 (n=116)'dir (EMA, 2010).

Bitkinin köklerinden hazırlanan standardize %50 etanol ekstresi (%7,8 toplam triterpen glikozit) kullanılan bir çalışmada 2 yıl boyunca devam eden tedavi sonucu dişi B6C3F1/N farelerde günlük 30, 100, 300 ve 1000 mg/kg dozlarda herhangi bir karsinojenik etki gözlenmemiştir. Aynı çalışmada günlük 75, 250 ve 750 mg/kg dozların uygulandığı erkek Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde de benzer şekilde herhangi bir karsinojenik etkiye rastlanmamıştır. Ancak aynı dozda tedavi gören dişi Sprague-Dawley sıçanlar üzerindeki bulgular ise rahimde skuamöz hücreli papillomların varlığını göstermiştir (National Toxicology Program, 2023).

14 randomize klinik çalışma ve 5 gözlemsel çalışmanın kümülatif sonuçlarını inceleyen bir sistemik derlemede söz konusu çalışmaların ışığında *A. racemosa* ile meme kanserinde artış arasında herhangi bir ilişki gözlenmediği bildirilmiştir (Fritz ve ark. 2014).

Hepatotoksisite



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

A. racemosa ekstresi uygulanan sıçanlarda karaciğer toksisitesine sebep olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (EMA, 2010).

A. racemosa etanollü ekstresi *in vitro* (karaciğer mitokondri hücre kültürlerinde) ve *in vivo* (ratlarda > 500 µg/kg dozda) hepatik mitokondriyal toksisite göstermiştir. Klinik bir çalışma olmamakla birlikte risk faktörü taşıyan hastalar için önemli bir bulgudur (Lüde ve ark., 2007).

Etanolik bir *A. racemosa* ekstresi sıçanlara oral yolla uygulanmış ve karaciğer dokusu elektron mikroskobu ile incelenmiştir. HepG2 hücreleri kullanılarak sitotoksiste, mitokondriyal toksisite ve apoptoz/nekroz testleri gerçekleştirilmiştir. Mitokondriyal toksisite, izole edilen sıçan karaciğeri mitokondrisi kullanılarak çalışılmıştır. 500 µg/kg vücut ağırlığından daha fazla (insanlar için eşdeğer doz yaklaşık 0.1 mg/kg vücut ağırlığı) *A. racemosa* ekstresi verilen sıçanlarda mikroveziküler yağlanma tespit edilmiştir (EMA, 2010). *In vitro* olarak, sitotoksitenin 75 µg/mL veya üzerindeki konsantrasyonlarda belirgin olduğu ve mitokondriyal beta-oksidasyonun 10 µg/mL veya üzerindeki konsantrasyonlarda bozulduğu görülmüştür. Mitokondriyal membran potansiyeli 100 µg/mL veya üzerindeki konsantrasyonlarda azalmış ve oksidatif fosforilasyon 300 µg/mL veya üzerindeki konsantrasyonlarda bozulmuştur. Hücre ölüm mekanizması ağırlıklı olarak apoptoz olmuştur. Bu bulgular, *A. racemosa* ekstresi ile tedavi edilen hastalarda görülen kendine özgü hepatotoksiste ile bağdaştırılabilir. Yazarlar, etanolik *A. racemosa* ekstresinin hepatik mitokondriyal toksisite ile bağlantılı olduğu sonucuna varmışlardır. Bu toksisite çoğu hasta için klinik olarak anlamlı değildir ancak, alta yatan risk faktörleri bulunan hastalarda önemli hale gelebilir (EMA, 2010).

A. racemosa ekstreleri ile yukarıda bahsedilen yüksek doz kullanılarak yapılan *in vivo* çalışma ve *in vitro* çalışmalar, *A. racemosa*'nın hepatotoksiste ile ilgili potansiyel bir etkisinin bulunduğunu göstermektedir ancak, insanlardaki riske ilişkin olarak güvenilir bir değerlendirme yapılamamaktadır (EMA, 2010).

Menopoz kaynaklı rahatsızlıklara karşı düzenli olarak en az 12 ay *A. racemosa* ekstresi (tek başına veya diğer otlarla karşılık) kullanan hastaların 107'sinde *A. racemosa* rizom ekstresinin karaciğer üzerine etkileri araştırılmış ve araştırma sonunda hastaların hiçbirinde karaciğer hastalığına dair herhangi bir bulguya rastlanılmamış ve bitkinin hepatotoksik olmadığı ifade edilmiştir (Firenzuoli ve ark., 2011).

Bir başka çalışmada ise toplamda 1117 bayan denekten oluşan beş farklı randomize çift-kör kontrollü klinik çalışmadan elde edilen veriler ışığında *A. racemosa*'nın isopropanol ekstresinin karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri değerlendirilmiş ve değerlendirme sonunda bu ekstrenin karaciğer fonksiyonları üzerinde herhangi bir yan etkiye sebebiyet vermediği sonucuna varılmıştır (Naser ve ark., 2011).

Cohen ve ark.'nın sunduğu bir vaka takdimi otoimmün hepatite neden olabileceğini düşündürmüştür (Cohen ve ark., 2004).



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

Enbom ve arkadaşlarına göre bitkisel takviyelerin kullanımı hastalara yeterince açıklanmamaktadır. Eğer zamanında önlem alınmazsa, bazı maddelerden kaynaklanan akut karaciğer hasarı şiddetli ve hayatı tehdit edici olabilir. *Actaea racemosa* kullanan iki hastanın karaciğerlerinin patolojik incelenmesi ve enzim düzeylerinin incelenmesi sonucunda oto immün hepatit benzeri veriler ortaya çıkmış ancak kullanımın kesilmesi sonucu hızlı iyileşme görülmüştür (Enbom ve ark., 2014).

1200'den fazla hastayı kapsayan prospektif klinik çalışmada, *A. racemosa*'nın tedavi sırasında serum enzim yükselmesi ile ilişkili olmadığı ve klinik olarak belirgin karaciğer hasarına neden olmadığı bildirilmiştir. *A. racemosa* ve geleneksel östrojen preparatları ile karaciğer hasarını ortaya koyan duyarlılık kanıtlanamamıştır (<https://livertox.nlm.nih.gov/BlackCohosh.htm> (11.11.2016)).

İngiltere İlaç ve Sağlık Bakım Ürünleri Düzenleme Kurumu raporunda “*A. racemosa* kullanımı ile karaciğer toksisitesi arasındaki risk düzeyi belirlenememekle birlikte, risk olduğu görülmektedir. Karaciğerde advers reaksiyonlar ürün bilgilerine eklenmelidir. Bu sorun izlenmeli ve ürünlerin kalitesi ve bileşimi takip edilmelidir. Karaciğer hasarı ile ilgili potansiyelinin mekanizması incelenmelidir” bilgisi bulunmaktadır (MHRA, 2012).

Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır (EMA, 2010).

7. Etkileşim Bilgileri

Alman Komisyon E tarafından yayımlanan bir monografıta *A. racemosa*'nın ilaçlarla etkileşiminin olmadığı bildirilirken, FDA ve WHO *A. racemosa*'nın diğer bitkisel preparatlarla birlikte kullanımında tedbirli olunmasını tavsiye etmiştir (Dog ve ark., 2003).

Östrojen preparatları ile birlikte kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (EMA, 2010).

İngiltere Tıbbi Ürün Danışma Hizmetleri (UKMi) tarafından yayımlanan bir dokümanda, bitkinin muhtemel ilaç etkileşimleri Tablo 1'deki şekilde özetlenmiştir. Tabloda yer alan uyarı ve açıklamaların bir kısmı teorik bilgilere dayanmaktadır (UKMi, 2012).

Tablo 1: *Actaea racemosa*'nın ilaç etkileşimleri (UKMi, 2012)

Etkileşim	Uyarı	Kanıt	Açıklamalar
Hepatotoksik ilaçlar	Kombinasyonundan kaçınılmalı.	Teorik	Diğer hepatotoksik ilaçlarla birlikte, karaciğer yetmezliği ve hepatit riskini artırabilir.
Tamoksifen	Kaçınılmalı.	Zayıf - <i>in vitro</i> araştırma	Tamoksifenin etkisini artırabilir.
Atorvastatin	Bir arada kullanımından kaçınılmalı.	Zayıf – bir vaka raporu	Birlikte kullanımında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (ilacın kesilmesi ile birlikte düzelme). Bu durum, CYP3A4 enzimlerinin inhibe olmasından kaynaklanabilir.
Sisplatin	Kaçınılmalı.	Hayvan araştırması	Bitki, sisplatinin etkinliğini azaltabilir.



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

Bağıışıklık sistemini baskılayan ilaçlar	Kaçınılmalı.	Zayıf – karıştırıcı faktörleri içeren bir vaka raporu	
CYP2D6 enzimi substratları	Kaçınılmalı.	Tutarsız	Kanıt tutarsız olsa da bitki, CYP2D6 enzimini inhibe edebilir.

8. Bitkinin Kök ve Rizom Kısımlarının 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 içerdği bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel görüşte Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu kompendiyumda yer alan aynı adlı listede *A. racemosa* bitkisinin tamamı hepatotoksosite şüphesi nedeniyle incelemelerin devam ettiği bilgisine yer verilmektedir (EFSA, 2012).

Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği (THIE) tarafından yayımlanan “Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi”nde, *A. racemosa* bitkisinin kök ve rizom kısmı yer almamaktadır (THIE, 2023).



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

Ek-1

Tablo 2: *Actaea racemosa*'nın kök ve rizom kısımlarının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu

Kullanılan kısmı	Almanya ¹	Avusturya ²	Belçika ³	Çekya ⁴	Danimarka ⁵	Finlandiya ⁶	Fransa ⁷	Hırvatistan ⁸	Hollanda ⁹	İngiltere ¹⁰	İtalya ¹¹	Macaristan ¹²
Toprak üstü	N	YA	P*	P*	N	YA	P*	P*	YA	N	P*	N
	N: Negatif P: Pozitif P*: Koşullu pozitif YA (Yer Almıyor): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren listede yer almamaktadır.											



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

¹ 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, *A. racemosa* (L.) Nutt. 'ın rizom kısmı "tıbbi ürün" sınıfına dâhil edilmiş olup aynı zamanda Liste-A (Gıdalarda kullanılması tavsiye edilmeyen maddeler) grubunda yer almaktadır. *A. racemosa* rizomlarının hepatotoksisiteye neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, bitkinin rizom kısmında bulunan triterpen glikozitler, izokinolin alkaloitler (Örn.:cytisine) kritik bileşen olduğu bildirilmiştir (BVL, 2024).

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. Söz konusu listelerde *A. racemosa* bitkisine yer verilmemiştir (BMASGK, 2024).

³ Belçika’da “*Bitki ve Bitkisel Preparatlardan Oluşan veya Bunları İçeren Gıdaların Üretimi ve Ticaretine İlişkin Kraliyet Kararnamesi*” yayımlanmıştır. 31 Ağustos 2021 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. *A. racemosa* bitkisi, Liste 3’te yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının kök, rizom olduğu bilgisine yer verilmiştir. Ayrıca etikette “Bitkinin kökünün günlük kullanım miktarı 30 mg’ı aşmamalıdır. Kullanmadan önce, kullanım süresi ve sıklığı için doktora danışılmalıdır. Karaciğer hastalığı olanlar kullanmamalıdır.” belirtilmesi zorunludur (VVVL, 2024).

⁴ Çekya’nın Resmi Gazetesi’nde yayımlanan 58/2018 Sayılı Gıda Takviyeleri ve Gıda Bileşimi Hakkında Kararnamesi kapsamına bitkilerle ilgili iki liste bulunmaktadır. Kararnamenin “Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Diğer Bazı Maddelerin Kullanım Şartları” başlıklı Ek 1’ünde bulunan 1 nolu listede bazı bitkilerin kullanım şartları belirlenmiştir. Aynı Tüzüğün “Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Diğer Maddeler” başlıklı Ek 2’sinde yer alan 1 nolu liste’de ise “Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Bitkiler” listesi bulunmaktadır. Söz konusu Kararname kapsamında *A. racemosa* bitkisi Ek-1 1 nolu listede yer almakta olup, günlük maksimum 40 mg alınabilir koşulu eklemiştir. (CR, 2018).



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

[*Actaea racemosa* L.’nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

⁵ 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 yer alan *A. racemosa* bitkisinin tamamı için gıdalarda kullanımının “kabul edilemez” olduğu belirtilmiştir (DTU, 2011).

⁶ Finlandiya Gıda Otoritesi (FFA), “Gıda Olarak Kullanılabilecek Yabani Bitkiler Listesi” hazırlamıştır. Bu liste, tavsiye niteliğindedir. Gıda olarak kullanılan bitkilerin güvenilirliği ve uygunluğu gıda işletmecisine bırakılmıştır. Söz konusu listede *A. racemosa* bitkisine yer verilmemiştir (RUOKAVIRASTO, 2016).

⁷ 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 Ocak 2015’de güncellenen bu düzenleme, Fransa Ekonomi, Sanayi ve Dijital Sektör Bakanlığı – Rekabet Politikası, Tüketici İşleri ve Sahtecilik Kontrolü Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmektedir (Legifrance, 2015). 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). *A. racemosa* bitkisi “*Actaea racemosa* L.” olarak “Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)”nde yer almakta olup kullanılan kısmının rizom olduğu belirtilmiştir. Alkaloidler (sitozin, metilsitozin), glikozitler de triterpenlerin (glycosides de triterpènes) kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Sadece su ekstraktları ve düşük alkol (% 30) güvenli kabul edildiği, tavsiye edilen günlük alım miktarının triterpen glikozitlerin (27-deoxyactein olarak) 3 mg’den fazla olmaması gerektiği belirtilmektedir (MEFSIN, 2014; DGCCRF, 2024).

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. *A. racemosa* bitkisi bu listede bulunmakta olup, kullanımı için bazı kısıtlamalar ve uyarılar belirlenmiştir. Yapılan düzenlemeye göre: İzin verilen maksimum doz 30 mg bitkisel preparata (rizom) karşılık gelen miktardır. Kullanım süresi 3 ay ile sınırlandırılmıştır. “İlaç kullanan kişiler tüketmeden önce doktora danışmalıdır.” ve “Hamileler, emzirenler, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar ve östrojene bağlı tümörü olan kişiler için tavsiye edilmez.” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir. Söz konusu listede, bitkinin kök kısmı yer almamaktadır (MZ, 2013).



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

⁹ Hollanda'da Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Bitkisel Maddelere İlişkin Kararname*”de bitkisel ürünlerle ilgili düzenlemelere yer verilmiştir. Aynı Kararnamenin Ek 2'sinde ise gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitkiler ve mantarlar belirlenmiştir. Söz konusu Kararnamelerde *A. racemosa* bitkisine yer verilmemiştir (VWS, 2022).

¹⁰ İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu ilaç olup olmadığına karar verilemeyen ürünlerin sınıflandırılmasına yardımcı olması amacıyla “*Bitkisel Bileşenler ve Rapor edilmiş Kullanım Şekilleri*” başlıklı bir kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuzda, bitkilerin Latince isimleri, tıbbi, gıda, aromaterapi veya kozmetik kullanımlarına ilişkin bilgiler ile çeşitli önerilere yer verilmiştir. Söz konusu listede *A. racemosa* bitkisi gıda olarak kullanılamaz olarak değerlendirilmiştir (MHRA, 2024).

¹¹ İtalya'da 2018 yılında yayımlanan “*Bitkiler ve Bitkisel Preparatların Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İlişkin Koşullar*” hakkında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Kararname ekinde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar*” listesi (Ek 1) bulunmaktadır. Söz konusu listede *A. racemosa* bitkisi yer almakta olup, bitkinin kullanılan kısmı kök ve rizom olarak belirtilmiştir. Ayrıca “Kullanmadan önce doktora danışılmalıdır. Karaciğer hastalığı olanlar kullanmamalıdır.” Uyarısına yer verilmiştir. (MDS, 2018).

¹²Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü tarafından “*OÉTI Uzman Komitesi Tarafından Takviye Edici Gıdalarda Kullanılması Tavsiye Edilmeyen Bitkiler*” listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. racemosa* bitkisinin kök ve rizom kısımları yer almaktadır. Bitkinin yasaklanmasına veya kısıtlanmasına neden olan kimyasal bileşiklerin aktein, 27-deoksiaktein ve simisifugozit olduğu belirtilmiştir. Hormon benzeri etki gösterdiği ve endikasyon alanı ile uygulama yolları bakımından takviye edici gıda tanımını karşılamadığı için kullanımının tavsiye edilmediği ifade edilmiştir (NNGYK, 2022).

9. Kısıtlamalar ve Uyarılar

Hamile ve emzirme dönemindeki kadınlar ve 12 yaş altındaki çocuklar tarafından kullanılmamalıdır (WHO, 2002; EMA, 2010; UKMi, 2012).

Karaciğer bozukluğu veya karaciğer hastalıkları ile ilgili bir geçmişi olan hastalar, *A. racemosa* preparatlarını dikkatli kullanmalıdır. Karaciğer hasarına işaret eden belirtilerin (yorgunluk, iştah kaybı, deride ve göz akında sararma, bulantı ve kusma ile birlikte şiddetli üst mide ağrısı, koyu renkli idrar) geliştiği hastalar, *A. racemosa* preparatlarını almayı bırakmalı ve hemen doktora danışılmalıdır (EMA, 2010).

Meme kanseri veya hormona bağlı diğer tümörler nedeniyle tedavi görmüş olan veya tedavisi devam etmekte olan hastalar için, *A. racemosa* preparatlarının kullanımı önerilmemektedir (EMA, 2010).

Östrojen preparatları ile birlikte kullanılmamalıdır (EMA, 2010).



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *Actaea racemosa* L. bitkisinin kök ve rizom kısımları ve bunların ekstrelerinin ilaç olarak kullanımının yaygın olduğu, karaciğerde toksik etkilere sebep olabileceği ancak hepatotoksik etkisinin tam olarak kanıtlanmadığı, meme kanseri olan ve risk taşıyan kadınlarda metastaz riskini artırabileceği, meme ve diğer hormon duyarlı kanser öyküsü olan kadınlarda güvenilirlik verisi eksikliği nedeniyle kullanımından kaçınılmalı uyarısı bulunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bitkinin takviye edici gıdalarda kullanıldığı, klinik çalışmalarda yan etki oranının düşük olduğu ve bunların çoğunun minör düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Diğer taraftan, *A. racemosa*'nın kök ve rizom kısımlarının 12 Avrupa Birliği ülkesinde kullanım durumuna bakıldığında bitkinin 3 ülkede negatif (N), 5 ülkede ise günlük kullanım sınırlaması ve hepatotoksikite uyarılarına yer verilerek koşullu pozitif (P*) olarak yer aldığı görülmektedir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *Actaea racemosa* L. bitkisinin kök ve rizomlarının ve bu kısımlardan elde edilen ekstrelerinin Bitki Listesindeki durumunun, bahse konu bitki kısımlarını ve ekstrelerini içeren ürünlerin üzerinde "**Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar tarafından kullanılmamalıdır. Meme kanseri ve/veya hormona bağlı kanser tedavi sürecinde olanlar kullanmadan önce doktora danışmalıdır.**" uyarısının bulunması koşulu ile pozitif (P) olarak güncellenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

KAYNAKLAR

- Aronson, J.K., Meyler's Side Effects of Herbal Medicines, Elsevier, Amsterdam, 2009.
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., Herbal Medicines 3rd ed., Pharmaceutical Press, London, 2007.
- Betz, J.M., Anderson, L., Avigan, M.I., Barnes, J., Farnsworth, N.R., Gerdén, B., Henderson, L., Kennelly, E.J., Koetter, U., Lessard, S., Dog, T.L., McLaughlin, M., Naser, B., Osmers, R.G.W., Pellicore, L.S., Senior, J.R., B. Breemen, R.B., Wuttke, W., Cardellina, J.H., Black cohosh: Considerations of Safety and Benefit, Nutrition Today, 44(4), 155-162, 2009.
- Borelli, F., Ernst, E., Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*); a systematic review of adverse events, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 20, 455-460, 2008.
- BMASGK, Empfehlung Österreichische Liste essbarer Wildpflanzen und Blüten. <https://www.lebensmittelbuch.at/beschluesse/leitlinien-richtlinien-empfehlungen-usw-der-codexkommission/essbare-wildpflanzen-und-blueten.html>, <https://www.lebensmittelbuch.at/lebensmittelbuch.html> (Erişim Tarihi: 25.12.2024).
- BVL, Stofflisten des Bundes und der Bundesländer. https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/07_Stofflisten/lm_stofflisten_node.html. (Erişim Tarihi: 25.12.2024)
- Cha JM, Kim DH, Lee TH, Subedi L, Kim SY, Lee KR (2018) Phytochemical constituents of *Capsella bursa-pastoris* and their anti-inflammatory activity. Nat Prod Sci 24(2):132–138.
- Cohen, S.M., O'Connor, A.M., Hart, J., Merel, N.H., Te, H.S., Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study, Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 11 (5) 575-577, 2004. DOI: 10.1097/01.gme.0000142914.55849.6a
- Dog, T. L., Powell, K. L., Weisman, S. M., Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. Subject indexing assigned by NLM, PubMedID 12851513, Database entry date 30/09/2004.
- Dog, T. L., Powell, K. L., Weisman, S. M., Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief, Menopause, 10(4), 299-313, 2003.



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

Drewe, J., Zimmermann, A., Zahner, A., The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study, *Phytomedicine* 20 659– 666, 2013.

DGCCRF. Compléments alimentaires - Huiles essentielles.
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/les-fiches-pratiques/complements-alimentaires-huiles-essentielles>. (Erişim Tarihi: 19.12.2024).

DGCCRF. Liste des algues pouvant être employées dans les compléments alimentaires.
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/les-fiches-pratiques/complements-alimentaires-les-plantes>. (Erişim Tarihi: 19.12.2024).

DGCCRF. Liste des lichens pouvant être employées dans les compléments alimentaires.
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/les-fiches-pratiques/complements-alimentaires-les-plantes>. (Erişim Tarihi: 19.12.2024).

DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 2011. <https://orbit.dtu.dk/en/publications/drogelisten-vurdering-af-planter-svampe-og-dele-heraf-anvendt-i-k> (Erişim tarihi: 18/12/2024)

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*, 10(5):2663. [60 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2663, 2012.
<http://www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2663.pdf> (Erişim tarihi: 24/09/2013)

EMA, Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. rhizoma, EMA/HMPC/3968/2008, 2010.

Enbom, E.T., Le, M.D., Oesterich, L., Rutgers, J., French S. W., Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): Histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation, *Experimental and Molecular Pathology* 96, 279–283, 2014.

ESCOP Monographs, Thieme Verlag, 2nd Edition, 2003.

European Pharmacopoeia, 7 (5), Strasburg, 2011.

Feliciano, M.M., Cora, M.A., Witt, K.L., Granville, A.A., Hejtmancik, M.R., Fomby, L., Knostman, K.A., Ryan, M.J., Newbold, R., Smith, A., Foster, P.M., Vallant, M.K., Stout, M.D., *Toxicology and Applied Pharmacology*, 263, 138–147, 2012.



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

Fernandes, M., Teixeira, E.I., Azevedo, A.V, Paulino, L.R. Extract of *Actaea racemosa* Protects Mice Ovarian Follicles Against Doxorubicin-induced Toxicity, 2020. Doi:10.32592/IJT.18.2.61

Fritz H, Seely D, McGowan J, ve diğerleri. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. Integr Cancer Ther . 2014;13(1):12-29.23439657

Firenzuoli, F., Gori, L., di Sarsina, P.R., Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special *Cimicifuga racemosa* rhizome Herbal Extract and Review of Literature, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 821392, 7 pages, doi:10.1093/ecam/nen009, 2011.

Furtado Macruz C, Lima SMRR. Effects of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt on sexual function in women receiving tamoxifen for breast cancer. J Obstet Gynaecol. 2022 Oct;42(7):3236-3240. doi: 10.1080/01443615.2022.2111517. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35993523.

Geller, S. E., Shulman, L. P., van Breemen, R.B., Banuvar, S., Zhou, Y., Epstein, G., Hedayat, S., Nikolic, D., Krause, E. A., Piersen, A. E., Bolton, J.L., Pauli, G.F., Farnsworth, N. R., Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial, Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 16, (6) 1156-1166, 2009. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b

<https://livertox.nlm.nih.gov/BlackCohosh.htm> ((Erişim tarihi: 11/11/2016))

Lüde , S., Török, M., Dieterle, S., Knapp, A. A., Kaeufeler, R., Jäggi, R., Spornitz, U., Krähenbühl, S., Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract in vivo and in vitro, Cellular and Molecular Life Sciences, 64, 2848-2857, 2007.

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: 18/12/2024)

MDLDRPEDN, 2014. 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029254516>.

MHRA, List of herbal ingredients and their reported uses. <https://www.gov.uk/guidance/borderline-products-how-to-tell-if-your-product-is-a-medicine> (Erişim Tarihi: 30.12.2024).



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

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: 18/12/2024)

NNGYK, Az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények listája. https://ogyei.gov.hu/etrend_kiegeszitokben_felhasznalasra_nem_javasolt_gyogynovenyek_es_ertekelesuk_. (Erişim Tarihi: 30.12.2024).

RUOKAVIRASTO. The use of Finnish wild plants as food. <https://www.ruokavirasto.fi/en/foodstuffs/food-sector/ainesosat-ja-sisalto/novel-foods/the-use-of-finnish-wild-plants-as-food/>. (Erişim Tarihi: 30.12.2024).

Naser, B., Schnitker, J., Minkin, M.J., Garcia de Arriba, S, Nolte, KU, Osmer, R., Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. Menopause: the Journal of the North American Menopause Society, 18 (4), 366-375, 2011.

National Toxicology Program. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Black Cohosh Root Extract (CASRN 84776-26-1) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats and Female B6C3F1/N Mice: Technical Report 603 [Internet]. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2023 Dec. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK598365/> doi: 10.22427/NTP-TR-603

NFA, List of plants and plant parts unsuitable for use in food (VOLM), 2010. http://www.slv.se/upload/nfa/documents/food_safety/lists_plants_2010.pdf (Erişim tarihi: 24/09/2013)

Salari, S., Amiri, M., Moghadam, A. Ethnobotany, Phytochemistry, Traditional and Modern Uses of *Actaea Rosemosa* L: A review, 403-449, 2021.

Tanmahasamut, P., Vichinsartvichai, P., Rattanachaiyanont, M., Techatraisak, K., Dangrat, A., Sardod, P., *Cimicifuga racemosa* extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial, Climacteric, 18, 79–85, 2015.

THIE, Inventory List of Herbals Considered as Food (Former EHIA Document), 2023. http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2015-01-21_PU_THIE_Inventory_List_of_Herbals_Considered_as_Food.pdf (Erişim tarihi: 11/02/2025)



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

UKMi pharmacists for NHS healthcare professionals, What are the safety concerns surrounding the use of black cohosh?, Q&A 364.3, 2012. <https://www.evidence.nhs.uk/search?q=%22What+are+the+safety+concerns+surrounding+the+use+of+black+cohosh%22> (Erişim tarihi: 26/09/2013)

Von Studnitz, F.S.G., Eulenburg, C, Mueck, A.O., Buhling, K.J., The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: Results of a survey among German gynecologists, Complementary Therapies in Medicine, 21, 492—495, 2013.

VVVL, Koninklijk Besluit van 31 Augustus 2021 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten (Stbl. 4.X.2021). <https://www.health.belgium.be/en/food/specific-foods/food-supplements-and-enriched-foodstuffs/plants> (Erişim tarihi: 11/10/2024).

VWS, Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0012174/2022-07-01>. (Erişim Tarihi: 19.12.2024).

WFO, The World Flora Online, 2025. <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000519114> (Erişim tarihi: 13/03/2025).

Wuttke, W., Jarry, H., Haunshild, J., Stecher, G., Schuh, M., Seidlova-Wuttke, D., Review The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*), Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 139, 302– 310, 2014.



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

[*Actaea racemosa* L.'nin kök ve rizom kısımlarının güvenilirliği]

KISALTMALAR

BMASGK	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi)
CR	Czech Republika (Çek Cumhuriyeti)
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DTU	Danmarks Tekniske Universitet (Danimarka Teknik Üniversitesi)
EFSA	European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
MDLDRPEDN	Ministère de l'économie, du redressement productif et du numérique
MDS	Ministero della Salute (İtalya Sağlık Bakanlığı)
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu)
MZ	Ministarstvo Zdravlja (Hırvatistan Sağlık Bakanlığı)
NNGYK	Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnál
RUOKAVIRASTO	RUOKAVIRASTO (Finnish Food Authority)
THIE	Tea & Herbal Infusions Europe
VVVL	Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Hollanda Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı)