



BİLİMSEL GÖRÜŞ

***Aesculus hippocastanum* L. Bitkisinin Gövde Kabuğu, Yaprak, Çiçek ve Tohum 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, *Aesculus hippocastanum* L. bitkisinin gövde kabuğu, yaprak, çiçek ve tohum kısımlarının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, bitkinin daha çok halk ilacı olarak ve geleneksel tıp sistemlerinde hastalıkların tedavisine yönelik olarak kullanıldığı; bitkinin yaprak, çiçek ve gövde kabuk kısımlarının toksisitesi hakkında yeterli çalışma bulunmadığı; güvenlik ve etkinlik konusunda veri eksikliği nedeniyle belirli tüketici grupları için uyarılara yer verilmesi gerektiği tespit edilmiştir.

Diğer taraftan *Aesculus hippocastanum* L.’nin diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, *A. hippocastanum*’un kabuk kısmı kullanımının 3 ülkede pozitif, 1 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 10 ülkenin listesinde yer almadığı; yaprak kısmı kullanımının 2 ülkede pozitif, 2 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı; çiçek kısmı kullanımının 2 ülkede pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 11 ülkenin listesinde yer almadığı; tohum kısmı kullanımının 3 ülkede pozitif, 3 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Ayrıca değerlendirmeye alınan ülkelerin 2’sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin birinde de *A. hippocastanum* bitkisi yer almaktadır, ancak bitkinin kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir. BELFRIT Listesi’nde *A. hippocastanum* L. bitkisi yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının yaprak ve tohum olduğu belirtilmiştir. Ayrıca önerilen günlük porsiyon 75 mg’dan daha fazla eskin alımına yol açmamalı, her ürün grubu için analitik sonuçlar mevcut olması gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bitkinin kabuk, yaprak, çiçek ve tohum kısımlarının THIE listesinde yer aldığı görülmüştür.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *A. hippocastanum* L. bitkisinin tohum kısmının gıdalarda; çiçek, yaprak ve gövde kabuk kısmının ise ekstresi/ekstraktı hariç koşulu ile çaylarda kullanılabileceği ancak bunları içeren ürünlerde hamileler, emzirenler ve çocuklar

¹ 04/05/2018 ve 27/06/2018 tarihlerindeki Komisyon toplantılarında yapılan değerlendirmelere istinaden hazırlanmış ve 27/06/2018 tarihli toplantıda kabul edilmiştir. 03/02/2019 tarihinde ilgi tarafların değerlendirmesi için görüşe açılmış ve görüş değerlendirmesi tamamlanarak 24/12/2020 tarihli toplantıda kabul edilmiştir.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

için etikette uyarıcı ifadeye yer verilmesi gerektiği değerlendirilmiştir. Buna göre; bitkinin tohum kısmı ile bu kısımdan elde edilen ekstre/ekstraktların Bitki Listesindeki durumunun pozitif (P); bitkinin çiçek, yaprak ve gövde kabuk kısmının ise ekstresi/ekstraktı hariç koşulu ile sadece çaylarda kullanılmak üzere pozitif (P) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ürünlerin üzerinde “*Hamileler, emzirenler ve 18 yaşın altındaki çocuklar tarafından kullanılmamalıdır*” uyarısının bulunması koşulu ile güncellenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2020

ANAHTAR KELİMELE

Aesculus hippocastanum, at kestanesi, gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum, bitki listesi.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İÇİNDEKİLER.....	3
KONUNUN GEÇMİŞİ	4
GÖREV TANIMI.....	4
DEĞERLENDİRME	5
1. Bitkinin Tanımlanması.....	5
2. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Kimyasal Yapısı.....	5
3. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler.....	6
4. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler	6
5. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler	8
6. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler	8
7. Etkileşim Bilgileri	9
8. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu.....	9
9. Kısıtlamalar ve Uyarılar.....	18
SONUÇ VE ÖNERİLER	18
KAYNAKLAR.....	19
KISALTMALAR	27



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

KONUNUN GEÇMİŞİ

Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından 2005 yılında kurulan Bitki Değerlendirme Komisyonu'nun, Almanya, İngiltere, İtalya ve Belçika'da uygulamada olan bitki listelerini gözden geçirerek oluşturduğu ilk "Bitki Listesi" 31/01/2006 tarihinde yayımlanmıştır. Söz konusu bitki listesinde zaman içinde gelen talepler doğrultusunda çeşitli güncellemeler yapılmıştır. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı olarak yeniden yapılanmasının ardından 2012 yılında, gıdalarda 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 *Aesculus hippocastanum* L. bitkisinin gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısımlarının kullanımı, ilk yayımlanan listede pozitif (P) olarak yer almıştır.

GÖREV TANIMI

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



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

DEĞERLENDİRME

1. Bitkinin Tanımlanması

Familyası: Hippocastanaceae

Bilimsel (Latince) adı: *Aesculus hippocastanum* L.

Sinonimleri: *Aesculus asplenifolia* Loudon, *Aesculus memmingeri* K.Koch, *Aesculus procera* Salisb., *Aesculus septenata* Stokes (The Plant List, 2020).

Türkçe adı: At kestanesi

İngilizce adı: Horse chestnut

Kullanılan kısımları: Gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum (Baytop, 1999).

Genç dalların kabukları, tohum (Bombardelli ve Morazzoni, 1996; EMA, 2020; 2012).

Kullanılan kısımların elde ediliş yöntemleri ve kullanım şekli

Kurutulmuş gövde ve dal kabukları, yaprakları, çiçekleri ve olgun tohumları toz halde, infüzyon şeklinde ve ayrıca tohumları yağlı preparatlar şeklinde kullanılmaktadır.

En yaygın kullanımı ve üzerinde en çok araştırma yapılan formu tohumdan hazırlanan [%40-80 h/h etanol ile hazırlanarak %6.5-10 protoeskin cinsinden hesaplanmış triterpenlerce standardize edilmiş] Eskin (essin) adı verilen ekstresidir (EMA, 2020).

2. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek ve Tohum Kısımının Kimyasal Yapısı

Gövde kabuğu: Kateşin türevleri ve tanenler, kumarinler (eskulin, eskuletin, fraksetin), antosiyaninler, kateşin türevleri, tohuma oranla az miktarda saponin taşır (Bombardelli ve Morazzoni, 1996; Çoruh ve Özdoğan, 2014).

Yaprak: Flavonoidler (kersitrin), purinler (adenin, adenosin, guanin ve urik asit), tohuma oranla az miktarda saponin, karotenoidler, fenolik bileşikler, karbonhidratlar, kastaprenoller ayrıca taze yaprakta "C", kuru yaprakta "K₁" vitamini bulunmaktadır (Wellburn ve ark., 1967; Bombardelli ve Morazzoni, 1996; Paterska ve ark., 2017).

Çiçek: Purinler (adenin, adenosin, guanin ve urik asit) (Bombardelli ve Morazzoni, 1996); karotenoidler (violaksantin, neoksantin, eskulaksantin, lutein, beta-karoten, beta-kriptoksantin, beta-sitraurin ve cis-izomerleri) (Deli ve ark., 2000); Flavonoidler (Kamferol türevleri: 3-O- α -arabinofuranozit, 3-O- β -glukopiranozit, 3-O- α -ramnopiranozit, 3-O- α -ramnopiranozil (1 $\rightarrow$ 6)-O- β -glukopiranozit, kersetin türevleri: 3-O- α -arabinofuranozit, 3-O- β -glukopiranozit, 3-O- α -ramnopiranozil (1 $\rightarrow$ 6)-O- β -glukopiranozit) (Dudek-Makuch ve Matlawska, 2011); kumarinler (skopoletin, eskuletin ve fraksetin) (Dudek-Makuch ve Matlawska, 2013) tanımlanmıştır.

Tohum: Triterpenik saponin karışımı eskin adıyla bilinmektedir. Saponinler oleanan yapısında pentasiklik triterpenlerdir. Eskin, eskin Ia, eskin Ib (β -eskin), izoeskin Ia ve izoeskin Ib (α -eskin)'nin karışımıdır (Konoshima ve Lee, 1986; de Almedia ve ark., 2013). β -eskin'in



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

2 aglikondan oluşan (protoeskigenin ve barringtogenol) 30 farklı bileşikten meydana geldiği bilinmektedir. Tohum kotiledonu ve zarında yoğun olarak bulunurlar. Taze tohumlarda % 13-15, kuru tohumlarda % 24-28 oranında saponin bulunmaktadır (Bombardelli ve Morazzoni, 1996). Lipit (% 4-5), protein (% 2-3), karbonhidrat (% 49-54) taşır. Lipitlerdeki yağ asitlerinin başlıcaları oleik (% 43-50) ve linoleik (% 23-35) asittir (Baraldi ve ark., 2007). Ayrıca fosfolipitler ve steroller bulunmaktadır (Zlatanov ve ark., 2012). Kersetin ve kemferol aglikonu taşıyan 9 flavonol glikoziti, 3 farklı bisdesmoit esteri, 2 trisakkarit (Hübner ve ark., 1999), tamariksetin (Kapusta ve ark., 2007), D-glikoz, L- arabinoz, D-ksiloz, D-galaktoz, fruktoz, D-glikuronik asit ve nişasta izole edilmiştir (Hricovíniová ve Babor, 1991, 1992). Ayrıca purinler (adenin, adenosin, guanin ve urik asit), antosiyaninler ve kateşin türevleri, vitamin C, proteinler ile taze tohumlarda B vitaminleri bulunmaktadır (Bombardelli ve Morazzoni, 1996).

3. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

Gıdalarda kullanımı

A. hippocastanum'un kabuk, yaprak, çiçek ve tohum kısımları Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği (THIE) tarafından yayımlanan “*Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi*”nde yer almaktadır (THIE, 2015).

Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı

Bon, 1720 yılında kabuklarının kinin yerine ateş düşürücü olarak kullanılabileceğini önermiş, Artault de Vevey 1896 da hemoroit tedavisinde kullanımını bildirmiştir (Bombardelli ve Morazzoni, 1996).

At kestanesi meyve ve yapraklarının hemeroit, varis, burkulma, çıkık, sinüzit durumlarında ve böbrek taşı düşürmek amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir (Sarı ve ark., 2010). Tohumların yanı sıra yeterli miktarda yaprağın ve yeşil kapsül kabuklarının da zehirli olduğu, tohumları kavurmanın ise zehiri etkisizleştirdiği belirtilmektedir (Lust, 1986). Bitkinin tohum ve gövde kabuklarının geleneksel olarak bacaklarda hafif venöz dolaşım bozukluklarında kullanıldığı bildirilmektedir (ESCOP, 2003; EMA, 2020; 2012). Tohumlarının geleneksel olarak koroner kalp hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir (WHO, 2002).

4. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler

Bitkinin kabuk, yaprak, çiçek ve tohumların etanol ekstraktları ile yapılan çalışmada lipit peroksidasyonu ve DPPH radikali süpürücü etkileri incelenmiş, antioksidan kapasitesinin kabuk ekstresinde en yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (Sağdıçoğlu Celep ve ark., 2012).

Gövde kabukları



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

Kabukların etanol ekstresinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri *in vitro* deneylerle belirlenmiştir (Braga ve ark., 2012). Kabuk ekstresi ile MCF-7 tipi meme kanseri hücreleri üzerinde yapılan araştırmada kanser hücrelerini % 70 azaltmıştır (Sağdıçoğlu Celep ve ark., 2012).

Tohum

Ekstre ile 1976-1996 yılları arasında yapılan 13 klinik araştırmanın derlendiği bir makalede kronik venöz hastalıklarının 2 ila 12 haftalık tedavi süreçlerinde olumlu sonuçları incelenmiştir (Pitler ve Ernst, 1998). 1051 hastanın incelendiği, 13'ü randomize kontrollü, 3'ü gözleme dayanan araştırma sonuçlarına göre ekstrenin kronik venöz hastalıklarında ağrıyı, ödemi ve ayak ağırlığını azalttığı ve uzun süre güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (Siebert ve ark., 2002).

Taze tohumlardan hazırlanan ekstrenin kullanıldığı çeşitli formülasyonlar ile yapılan klinik çalışmanın sonuçlarına göre orta şiddetteki venöz hastalıklarda güvenli, iyi tolere edilen bir tedavi sağladığı belirlenmiştir (Suter ve ark., 2006).

Etanol ekstresinden hazırlanan metanol fraksiyonu soğukta dietilere ilave edilerek elde edilen çöktelti, erkek farelere gastrik lavajla uygulanmış, 5 hafta sonunda vücut ağırlığında azalma, plazma leptin ve FT₄ seviyelerinde düşüş, HDL-C konsantrasyonunda artış belirlenmiştir. Obezite tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Avcı ve ark., 2010).

Ekstre, izole köpek safenöz damarlarında doza bağlı olarak 5 saat süresince venotonik ve lenfagog özellik göstermiştir. Anestezi altındaki köpekte, venöz distansiyonu gidermiştir. Sıçanlarda lemfotik kökenli pençe ödemi ve subkronik inflamatik granülomada etkili bulunmuştur. *In vivo* ve *in vitro*, enzimatik ve enzimatik olmayan lipit peroksidasyonunda antiradikal etkilidir (Guillaume ve Padioleau, 1994). Antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği ve erkek farelerde HDF kaynaklı lipit peroksidasyonunu önlediği bildirilmiştir (Küçükkurt ve ark., 2010). Çeşitli ekstrelerinde antioksidan etki belirlenmiştir (Kukula-Koch ve ark., 2015; Vaskova ve ark., 2015).

Kabuk ve tohumlardan hazırlanan sulu alkollü ekstrenin etkileri sığır mezenterik damarları ve arterleri üzerinde *in vitro* olarak izole organ banyosunda incelenmiş, 5-HT_{2A} reseptörleri ile ilgili olarak kontraksiyonların meydana geldiği belirlenmiştir. ADP ile indüklenmiş insan platelet agregasyonu üzerinde inhibisyonu belirlenmiştir. Bu etkisi inhibisyon (flavonoidler) ve uyarıcı (5-HT_{2A} reseptör aracılı) etkilerinin sonucudur (Felixsson ve ark., 2010).

Ticari tohum ekstresi ile yapılan bir *in vitro* araştırmada RSV (Respiratuar Sinsityal Virus) ile enfekte edilmiş hücre hatları kullanılmış, antiviral ve immünomodülatör etki yoluyla RSV etkeninin neden olduğu hastalığı engelleyebileceği gösterilmiştir (Salinas ve ark., 2019). Diğer bir araştırma hücre membranları ve kolesterol homeostazını etkileyerek virüsidal ve geniş spektrumlu antiviral aktivitesi ile uyarılara (viral veya viral olmayan) ve



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

hücre tipine bağlı olarak sitokin üretimini modüle edebileceğini göstermiştir (Michellini ve ark., 2018).

Eskin (*Aesculus hippocastanum* kaynaklı)

İzole damarlar ve perfüze akciğer ile yapılan deneylerde prostoglandin üretimini ve serbest bırakılmasını stimüle ettiği belirlenmiştir. Eskin'in prostaglandinleri üretme kabiliyetinin, antieksudatif etkiyle bağlantılı olduğu tartışılmaktadır (Berti ve ark., 1977).

30 yaşında, 5 yıldır varikozel infertilite hastası olan 106 hastaya 2 ay boyunca her 12 saate bir 30 mg oral olarak eskin verilmiş, sperm kalitesinin iyileştiği bildirilmiştir (Fang ve ark., 2010).

Sıçanlarda dört önemli CYP enzimi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, CYP1A2 aktivitesini belirgin şekilde uyardığı, bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasına neden olabileceği, CYP2E1 üzerindeki belirgin etkisi olmadığı, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe ettiği belirlenmiştir (Huang ve ark., 2014).

Farelerde yapılan bir araştırma eskinin endotoksemide karaciğer hasarını azaltabildiğini, inflamasyon mediyatörlerini inhibe ederek, regüle edici GR ve 11β-HsD2 tükenmesini ve endojen antioksidan kapasitesini artırdığını göstermiştir (Jiang ve ark., 2011).

Eskin ve eskin lipozomları ile tedavi edilen *Trypanosoma evansi* ile enfekte edilmiş, sıçanlarda ve farelerde diğer tripanositik ilaçlarla birlikte tripanozomoz tedavisinde destekleyici olarak kullanılabileceği sonucu bildirilmiştir (Baldissera ve ark., 2014).

Eskinin C6 beyin tümörü ve A549 akciğer adenokarsinomu ile yapılan deneylerde antiproliferatif etkisi belirlenmiş, antitümör etkili bir bileşik olabileceği bildirilmiştir (Akalin Çiftçi ve ark., 2015).

H-Ras 5RP7 hücreleri üzerinde apoptozu indükleyerek hücre büyümesinde anlamlı inhibitör etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Güney ve ark., 2013).

Eskinin mitokondriyal apoptozu indükleyerek disfonksiyonları önlediği ve Parkinson gibi nörodejenaratif hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Selvakumar ve ark., 2015).

Eskin oral yolla verildiğinde doza bağımlı olarak birçok bileşik tarafından indüklenen allerjik cilt reaksiyonlarını inhibe etmiş, bu etkinin *in vitro* verilerle kemirgen mast hücrelerinde glikokortikoid reseptör yolağı üzerinden meydana geldiği açıklanmıştır (Sipos ve ark., 2013).

5. Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler

Bir vaka takdiminde eskinin farmasötik alanda çalışan personelin mesleki astımında, mekanizma bilinmemekle birlikte, yeni bir etken oluşturabileceği, ancak maruziyetin önlenmesinden sonra belirtilerin ortadan kalktığı bildirilmektedir (Munoz ve ark., 2006).



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

Nadiren bulantı ve mide rahatsızlığı gibi gastrointestinal yan etkilerin gözlemlendiği, ayrıca allerjik reaksiyonlara da neden olabileceği belirtilmektedir (WHO, 2002).

6. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler

At kestanesi ile ilgili toksikolojik etki bilgilerinin eskinden değil bir kumarin glikoziti olan eskulozitten kaynaklandığı bildirilmektedir (Sirtori, 2001).

Akut toksisite

Eskinin kemirgenlerdeki intrevenöz LD₅₀ değerinin insan maksimum dozunun 28 katı, oral LD₅₀ değerinin ise tedavi dozunun 59 katı, tavşanda ki tedavi dozunun 10 katı olduğu, bu dozların minimum düzeyde hemolize neden olduğu bildirilmektedir (Sirtori, 2001).

Sıçanlara 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarda 7 gün boyunca *i.p.* yolla verilen eskin, beyaz kan hücrelerinde, kırmızı kan hücrelerinde trombosit ve hemoglobin sayılarında belirgin şekilde azalmaya, kan pıhtılaşma endeksinde, trombin ve protrombin zamanında belirgin kısalmalara neden olmuştur (Chun-mei ve ark., 2006)

Otuz iki günlük erkek sıçanlarda *i.p.* olarak 2x5 mg/kg uygulanan eskin ile böbrekler ve spermiler üzerinde olumsuz etki görülmemiştir (von Kreybig ve Prechtel, 1977).

Subakut toksisite

Eskinin subakut toksisite çalışmalarında önemli bir toksisite görülmemiştir (Sirtori, 2001).

Kronik toksisite

Eskinin kronik toksisitesi çalışmalarında önemli bir toksisite bulgusu saptanmamıştır (Sirtori, 2001).

Genotoksisite

Genotoksisite çalışmasına rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

Eskinin üreme toksisitesi ile ilgili istenmeyen bir etki görülmemiştir (Sirtori, 2001)

7. Etkileşim Bilgileri

Kabuk ve tohumlardan hazırlanan sulu alkollü ekstrenin ADP ile indüklenmiş insan platelet agregasyonu üzerinde inhibisyon etkisinden dolayı antiplatelet ve antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat çekilmektedir (Felixson ve ark., 2010).

Antikoagülasyona neden olabileceği için antikoagülan ilaç kullanan kişilerde dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Snow ve ark., 2012; Felixsson ve ark., 2010).



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

8. Bitkinin Gövde kabuğu, Yaprak, Çiçek, Tohum 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 içerdiği bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel veri tabanında Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu veri tabanında yer alan listede *A. hippocastanum* bitkisi yer almamaktadır (EFSA, 2016).

Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği (THIE) tarafından yayımlanan “Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi”nde, *A. hippocastanum* L. bitkisinin kabuk, yaprak, çiçek ve tohum kısımlarına yer verilmiş, ancak kısıtlı miktarda kullanılması önerilmiştir (THIE, 2020).

A. hippocastanum L. bitkisinin kabuk, yaprak, çiçek ve tohum kısımlarının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 1’de verilmiştir. Gıda olarak kullanım konusunda bilgi veren bitki listelerinin bulunduğu ülkelere bakıldığında, *A. hippocastanum*’un kabuk kısmı kullanımının 3 ülkede pozitif, 1 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 10 ülkenin listesinde yer almadığı; yaprak kısmı kullanımının 2 ülkede pozitif, 2 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı; çiçek kısmı kullanımının 2 ülkede pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 11 ülkenin listesinde yer almadığı; tohum kısmı kullanımının 3 ülkede pozitif, 3 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Ayrıca değerlendirmeye alınan ülkelerin 2’sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin birinde de *A. hippocastanum* bitkisi yer almaktadır, ancak bitkinin kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir. BELFRIT Listesi’nde *A. hippocastanum* L. bitkisi yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının yaprak ve tohum olduğu belirtilmiştir. Ayrıca önerilen günlük porsiyon 75 mg’dan daha fazla eskin alımına yol açmamalı, her ürün grubu için analitik sonuçlar mevcut olması gerektiği belirtilmiştir.



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

Ek-1

Tablo 1. *A. hippocastanum* L.'nin kabuk, yaprak, çiçek ve tohum kısımlarının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu

Kullanılan kısmı	Almanya ¹	Avusturya ²	Belçika ³	Bulgaristan ⁴	Çek Cumhuriyeti ⁵	Danimarka ⁶	Estonya ⁷	Finlandiya ⁸	Fransa ⁹	Hırvatistan ¹⁰	Hollanda ¹¹	İngiltere ¹²	İrlanda ¹³	İsveç ¹⁴	İsviçre ¹⁵	İtalya ¹⁶	İzlanda ¹⁷	Letonya ¹⁸	Macaristan ¹⁹	Norveç ²⁰	Polonya ²¹	Romanya ²²	Rusya ²³	BelFrIt
	T	T	M	M	M	T	Mt	Tt	M/Mt	M	M	T	T	T	M	M/T	T	M	T	M	T	M	M	
Kabuk	N	N	YA	YA	YA	N	LY	LY	P*	N	YA	N	YA	YA	YA	P	N	P	YA	N	YA	P	YA	YA
Yaprak	N	N	P*	YA	YA	N	LY	LY	P*	N	YA	N	YA	YA	YA	P	N	LY	YA	N	YA	P	YA	P*
Çiçek	N	N	YA	YA	YA	N	LY	LY	YA	N	YA	N	YA	YA	YA	P	N	LY	YA	N	YA	P	YA	YA
Tohum	P*	N	P*	YA	YA	N	LY	LY	P*	N	YA	N	P	YA	YA	P	N	P	YA	N	YA	N	YA	P*
M (Mevzuat): Mevzuat olarak yayımlanmıştır. Mt (Mevzuat-tıbbi kullanım): Mevzuat olarak yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı hakkında bilgi vermektedir. T (Tavsiye): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır. Tt (Tavsiye-tıbbi kullanım): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı hakkında bilgi vermektedir. M/T (Mevzuat/Tavsiye): İtalya’da, pozitif ve negatif olarak iki ayrı liste yayımlanmıştır. Pozitif liste mevzuat, negatif liste ise tavsiye/kılavuz niteliğindedir.												N: Negatif P: Pozitif P*: Koşullu pozitif LY (Liste Yok): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren bir liste bulunmamaktadır. YA (Yer Almıyor): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren listede yer almamaktadır. NOT: Ülke adlarının yanında bulunan rakamlar ile ifade edilen açıklamalar, sayfa 12’den itibaren verilmiştir.												



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. hippocastanum* L. (sin.: *A. castanea* GILIB., *A. procera* SALISB., *Hippocastanum vulgare* GAERTNER) bitkisinin;

- Yaprak ve çiçek kısmı Liste C (Yeterli veri bulunmadığından dolayı henüz tam olarak değerlendirilememiş olan maddeler) sınıfına dâhil edilmiş olup ayrıca “yeni gıda (novel food) değildir” açıklamasına yer verilmiştir.
- Kabuk kısmı hem "geleneksel tıbbi ürün" hem de Liste C (Yeterli veri bulunmadığından dolayı henüz tam olarak değerlendirilememiş olan maddeler) sınıfına dâhil edilmiş olup ayrıca “yeni gıda (novel food) değildir” açıklamasına yer verilmiştir.
- Tohum kısmının hem ‘tıbbi ürün’, hem “geleneksel tıbbi ürün”, hem de Liste-B (Gıdada kullanımı kısıtlı olan maddeler) sınıfına dâhil edilmiş olup ayrıca “yeni gıda (novel food) değildir” açıklamasına yer verilmiştir. Bitkinin tohum kısmının mide bulantısı, gastrointestinal şikâyet, sıcak basmaları, ödem, kusma, ishal, hipertansiyon, bilinç kaybı, dolaşımın durmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, bitkide bulunan saponinlerin kritik bileşen olduğu bildirilmiştir (BVL, 2016).

² Avusturya Federal Çalışma, Sosyal İşler, Sağlık ve Tüketicini Koruma Bakanlığı tarafından yayımlanan doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda gıdalara yönelik olarak "Pozitif Liste" ve "Negatif Liste" olmak üzere iki ayrı bitki listesi bulunmaktadır. Ayrıca "Çay ve Çay Benzeri Ürünler" ile ilgili başka bir doküman daha bulunmakta olup "Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olan Ek-1 Listesi" ile "Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olmayan Ek-2 Listesi" yer almaktadır. *Aesculus hippocastanum* bitkisi "Negatif Liste"de yer almakta olup bitkide bulunan saponinlerin kritik bileşen olduğu bildirilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir (BMASGK, 2019).

³ Belçika’da 1997 yılında “*Bitki ve Bitkisel Preparatlardan Oluşan veya Bunları İçeren Gıdaların Üretimi ve Ticaretine İlişkin Kraliyet Kararnamesi*” yayımlanmıştır. En son 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. *A. hippocastanum* L.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

bitkisi Liste 3'de yer almaktadır. Söz konusu listede, bitkinin kullanımına izin verilen kısmının tohum ve yaprak tomurcuğu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca önerilen günlük porsiyon 75 mg'dan daha fazla eskin alımına yol açmamalı, her ürün grubu için analitik sonuçlar mevcut olması gerektiği belirtilmektedir. (SPSCAE, 2017).

⁴ Bulgaristan Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan "*Takviye Edici Gıdalara İlişkin 47/2004 Sayılı Yönetmelik*"'ın Ek 4'ünde "*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilmeyen Bitkiler ve Bitki Kısımları*" listesi bulunmaktadır. Söz konusu listede *A. hippocastanum* bitkisine yer verilmemiştir. (MHB, 2004).

⁵ Çek Cumhuriyeti Resmi Gazetesi'nde yayımlanan "*Takviye Edici Gıdalar İçin Gereklikler ve Gıda Maddelerine Besin Öğelerinin İlave Edilmesine İlişkin 58/2018 Sayılı Tüzük*" kapsamında bitkilerle ilgili iki liste bulunmaktadır. Tüzüğün "*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Diğer Bazı Maddelerin Kullanım Şartları*" başlıklı Ek-1'inde bulunan 1 nolu listede bazı bitkilerin kullanım şartları belirlenmiştir. Aynı Tüzüğün "*Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Diğer Maddeler*" başlıklı Ek-2'sinde yer alan Tablo 1'de ise "*Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Bitkiler*" listesi bulunmaktadır. Söz konusu Tüzük kapsamında *A. hippocastanum* bitkisine yer verilmemiştir (CR, 2018).

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 ilk listede *A. hippocastanum* bitkisi yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının "bütün bitki" olduğu, bitkinin gıdada kullanımının uygun olmadığı bilgisine yer verilmiştir (DTU, 1998, 2011).

⁷ Estonya Devlet İlaç Ajansı (Ravimiamet) tarafından "*Tedavi Edici Özellikleri Tanımlanmış Olan Tıbbi Bitkiler Listesi*" yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. hippocastanum* bitkisine yer verilmemiştir (Ravimiamet, 2018).

⁸ Finlandiya İlaç Ajansı tarafından "*Tıbbi Kullanımı Olan Bitkiler Listesi*" yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. hippocastanum* bitkisi yer almakta olup kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir (FIMEA, 2019).

⁹ Fransa'da 2014 yılında yayımlanan "*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Mantarlar Dışındaki Bitkiler Listesinin ve Kullanım Koşullarının Belirlenmesi Hakkında 24 Haziran 2014 Tarihli Karar*"'ın ekinde "*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*" bulunmaktadır. En son Temmuz 2020'de güncellenen bu düzenleme, Fransa Dış Ticaret, El Sanatları, Tüketim, Sosyal ve Dayanışma Ekonomi Bakanlığı tarafından yürütülmektedir (Legifrance, 2020). Diğer taraftan, Fransa Sosyal İşler ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "*Halk Sağlığı Tüzüğü*"'nın D4211-11 nolu



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

maddeesinde, “*Eczacılar dışındaki kişiler tarafından satılabilen tıbbi bitkiler veya bitki kısımları listesi*” de bulunmaktadır (Legifrance, 2008). *A. hippocastanum*'un tohum, yaprak tomurcuğu ve kabuk kısmı “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*”nde yer almaktadır. Ayrıca eskin ve eskulin'in ise kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Legifrance, 2019).

¹⁰ 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 *A. hippocastanum* bitkisi gıda ve besin takviyelerinde yasaklanan bitki türleri listesinde yer almaktadır (MZ, 2013).

¹¹ 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 alkaloidlerinin limiti 1 mg/kg olarak belirlenmiş ve aristolohik asit ve yohimbin alkaloidinin kullanımı yasaklanmıştır. Aynı Kararnamenin Ek 2'sinde ise gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitkiler ve mantarlar belirlenmiştir. Söz konusu Kararnamede *A. hippocastanum*'un bitkisine yer verilmemiştir (VWS, 2001).

¹² İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından “*Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri*” başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Bu listede *A. hippocastanum*'un bitkisi yer almaktadır. Bitkinin tıbbi (kabuk, tohum) ve kozmetik amaçlı kullanımının bulunduğu ancak gıda ve aromaterapi alanında kullanımının olmadığı bildirilmiştir (MHRA, 2005).

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

¹⁴ İsveç Ulusal Gıda Ajansı tarafından yayımlanan bir doküman bitkilerle ilgili değerlendirmede; Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2016 yılında yayımlanan “*Gıda veya takviye edici gıdalarda kullanıldığında insan sağlığı endişesi doğurması muhtemel maddeleri doğal olarak içerdiği bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel veri tabanının kullanılmasına yönlendirmektedir. Söz konusu veri tabanında *A. hippocastanum* bitkisine yer verilmemiştir (NFA, 2020).



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

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

¹⁶ 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. Söz konusu listede *A. hippocastanum* L. bitkisinin kabuk, çiçek, yaprak ve tohum kısımları “İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)”nde yer almaktadır (MDS, 2019)

¹⁷ İzlanda İlaç Kurumu tarafından yayımlanan “*Tıbbi Ürünler Mevzuatına Göre Kurum Tarafından Gözden Geçirilen Bitkiler ve Diğer Organizmalar*” başlıklı dokümanda, bitkisel bileşenlerin yer aldığı bir liste oluşturulmuştur. Bu listede yer alan bitkiler, “ilaç olarak kabul edilmeyen bileşenler (A)” ve “ilaç sınıfına giren bileşenler (B)” şeklinde sınıflandırılmıştır. *A. hippocastanum* bitkisi bu listede yer almakta olup “ilaç sınıfına giren bileşenler (B)” grubuna dâhil edilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir (LÍ, 2013).

¹⁸ Letonya’nın Avrupa Komisyonuna sunduğu 2018/421/LV numaralı taslak dökümanda “Gıdalarda kullanımı yasaklanmış veya kısıtlanmış bitkiler, bitki kısımları ve diğer maddelere ilişkin yönetmelik”in ekinde bitki listeleri yer almaktadır. Söz konusu Yönetmelikte “*gıdalarda kullanılması yasak bitki ve bitki kısımları (Ek-1)*” ile “*gıdalarda kısıtlı kullanımı olan bitkiler ve bitki kısımları (Ek-2)*” ile ilgili listeler oluşturulmuştur. Söz konusu listelerde *A. hippocastanum* bitkisi “*gıdalarda kısıtlı kullanımı olan bitkiler ve bitki kısımları (Ek-2)*” ile ilgili listede yer almakta olup bitkinin yalnızca takviye edici gıdalarda kullanılabileceği, kullanılan kısmının ise kabuk ve tohum olduğu bilgisine yer verilmiştir (MR, 2018)

¹⁹ Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü tarafından “*OGYÉI Bilimsel Danışma Kurulunca Gıdalarda ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanılması Tavsiye Edilmeyen Bitkiler*” listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. hippocastanum* bitkisine yer verilmemiştir (OGYÉI, 2018).

²⁰ Norveç İlaç Kurumu tarafından yayımlanan “*Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılması Hakkında 1565/1999 Sayılı Tüzük (İlaç Listesi, İstisna Listesi ve Bitki Listesi)*” kapsamında bir bitki listesi yer almaktadır. İlk olarak 1999 yılında yayımlanan Tüzük, en son 2017 yılında güncellenmiştir. Tüzükteki listede bulunan bitkiler, “tıbbi amaç dışında kullanılanlar (H)”, “tıbbi amaçlı olarak kullanılanlar (L)” ve “sadece reçeteli ilaç olarak kullanılanlar (LR)” şeklinde sınıflandırılmıştır. Yapılan sınıflandırma, taze veya kurutulmuş bitkinin tamamı ve



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

belirli kısımları için ve ayrıca bunların sulu ekstreleri için geçerlidir. *A. hippocastanum* bitkisi bu listede yer almakta olup “tıbbi amaçlı olarak kullanılanlar (L)” grubuna dâhil edilmiştir (SLV, 1999; AESGP, 2012).

²¹ Polonya Bitki Komitesi tarafından “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *A. hippocastanum* bitkisine yer verilmemiştir (PKZ, 2013).

²² 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 yer almaktadır. Söz konusu Yönetmelikte 2014 yılında yapılan değişiklikle bu listeler şu şekilde düzenlenmiştir: Liste 1 – Bitki kısımları veya türevleri insan tüketimi için tehlikeli olan bitki cinsleri ve türleri (Liste 1.A – Bitki kısımları veya türevleri insan tüketimi için tehlikeli olan bitki cinsleri; Liste 1.B - Bitki kısımları veya türevleri insan tüketimi için tehlikeli olan bitki türleri); Liste 2 – Takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen yenilebilir kültür mantarı ve yabani mantar türleri (Liste 2.A – Yenilebilir kültür mantarı türleri; Liste 2.B – Biyolojik çeşitliliği düzenleyen kurallara uyulması kaydıyla hasat edilebilen ve satılabilen yabani mantar türleri); Liste 3 – Takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen bitki türleri. *A. hippocastanum* L. bitkisinin tohum kısmı “Liste 1.B”de yer almakta olup “esterler hariç olmak üzere standartlaştırılmış özütler” bilgisine yer verilmiştir. Ayrıca *A. hippocastanum* bitkisi Liste 3’de yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir (MADR ve MS, 2014).

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

²⁵ “BELFRIT - Belçika, Fransa ve İtalya’nın yetkili otoriteleri, bitkilerin ve bitkisel preparatların takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin ulusal listelerini güncel bilimsel verilere göre gözden geçirmiş ve ortak bir liste oluşturmuşlardır. Bu liste BELFRIT Listesi olarak bilinmekte olup, “BELFRIT” terimi üç ülkenin adlarının ilk birkaç harfini temsil etmektedir. Takviye edici gıdalarda kullanılabileceği düşünülen bitkileri içeren bu liste üzerindeki çalışmalara devam edilmesi ve listenin zaman içinde yeniden güncellenebileceği öngörülmüştür. Listenin yasal bir bağlayıcılığı bulunmamakla birlikte, ülkeler arasındaki bitkisel takviye edici gıdalara ilişkin ticarete uygulamaların uyumlaştırılmasına yönelik olarak kullanılması hedeflenmiştir. Söz konusu listede *A. hippocastanum* L. bitkisi yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının yaprak ve tohum olduğu belirtilmiştir. Ayrıca



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

önerilen günlük porsiyon 75 mg'dan daha fazla eskin alımına yol açmamalı, her ürün grubu için analitik sonuçlar mevcut olması gerektiği belirtilmektedir (BelFrIt List, 2017).



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

9. Kısıtlamalar ve Uyarılar

Hippocastanaceae familyası bitkilerine alerjisi olan kişilerde kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Yüksek dozda eskin kullanımına bağlı olarak akut toksik nefropati geliştiği bildirilmiştir (WHO. 2002). Antikoagülasyona neden olabileceği için antikoagulan ilaç kullanan kişilerde dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Snow ve ark., 2012, Felixsson ve ark., 2010). Güvenlik ve etkinlik konusunda veri eksikliği nedeniyle kabuk ve tohumların 18 yaşın altındaki adolesanlarda, gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımının güvenilirliği ortaya konulmamış olduğundan, bu dönemlerde kullanılmaması tavsiye edilmektedir (EMA, 2020).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, bitkinin daha çok halk ilacı olarak ve geleneksel tıp sistemlerinde hastalıkların tedavisine yönelik olarak kullanıldığı; bitkinin yaprak, çiçek ve gövde kabuk kısımlarının toksisitesi hakkında yeterli çalışma bulunmadığı; güvenlik ve etkinlik konusunda veri eksikliği nedeniyle belirli tüketici grupları için uyarılara yer verilmesi gerektiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bitkinin kabuk, yaprak, çiçek ve tohum kısımlarının THIE listesinde yer aldığı görülmüştür.

Diğer taraftan *Aesculus hippocastanum* L.'nin diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, *A. hippocastanum*'un kabuk kısmı kullanımının 3 ülkede pozitif, 1 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 10 ülkenin listesinde yer almadığı; yaprak kısmı kullanımının 2 ülkede pozitif, 2 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı; çiçek kısmı kullanımının 2 ülkede pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 11 ülkenin listesinde yer almadığı; tohum kısmı kullanımının 3 ülkede pozitif, 3 ülkede koşullu pozitif, 7 ülkede negatif olduğu ve 8 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Ayrıca değerlendirmeye alınan ülkelerin 2'sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin birinde de *A. hippocastanum* bitkisi yer almaktadır, ancak bitkinin kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir. BELFRIT Listesi'nde *A. hippocastanum* L. bitkisi yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının yaprak ve tohum olduğu belirtilmiştir. Ayrıca önerilen günlük porsiyon 75 mg'dan daha fazla eskin alımına yol açmamalı, her ürün grubu için analitik sonuçlar mevcut olması gerektiği belirtilmiştir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *A. hippocastanum* L. bitkisinin tohum kısmının gıdalarda; çiçek, yaprak ve gövde kabuk kısmının ise ekstresi/ekstraktı hariç koşulu ile çaylarda kullanılabileceği ancak bunları içeren ürünlerde hamileler, emzirenler ve çocuklar için etikette uyarıcı ifadeye yer verilmesi gerektiği değerlendirilmiştir. Buna göre; bitkinin tohum kısmı ile bu kısımdan elde edilen ekstre/ekstraktların Bitki Listesindeki durumunun pozitif (P); bitkinin çiçek, yaprak ve gövde kabuk kısmının ise ekstresi/ekstraktı hariç koşulu



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

ile sadece çaylarda kullanılmak üzere pozitif (P) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ürünlerin üzerinde “*Hamileler, emzirenler ve 18 yaşın altındaki çocuklar tarafından kullanılmamalıdır*” uyarısının bulunması koşulu ile güncellenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

KAYNAKLAR

- AESGP, Legal and Regulatory Framework for Food Supplements, Belgium, 2012.
- Akalın Çiftçi, G., İşcan. A., Kutlu, M., Escin reduces cell proliferation and induces apoptosis on glioma and lung adenocarcinoma cell lines, *Cytotechnology*, 67, 893-904, 2015.
- Avcı, G., Küçük Kurt, İ., Küpeli Akkol, E., Yeşilada, E., Effects of escin mixture from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on obesity in mice fed a high fat diet, *Pharmaceutical Biology*, 48(3), 247–252, 2010.
- Baldissera, M.D., Bottari, N.B., Grando, T.H., Santos, R.C.V., Dalcin, A.J.F., Gomes, P., Raffin, R.P., Zimmerman, C.E.P., Santurio, J.M., Monteiro, S.G., Da Silva, A.S., *In vitro* and *in vivo* trypanocidal action of aescin and aescin liposomes against *Trypanosoma evansi* in experimental mice, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 4(12), 947-951, 2014.
- Baraldi, C., Bodecchi, L.M., Cocchi, M., Durante, C., Ferrari, G., Foca, G., Grandi, M., Marcetti, A., Tassi, L., Uirici, A., Chemical composition and characterisation of seeds from two varieties (pure and hybrid) of *Aesculus hippocastanum*, *Food Chemistry* 104, 229–236, 2007.
- Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi – Geçmişte ve Bugün, Nobel Tıp Kitabevleri, İlaveli II. Baskı, İstanbul, 1999.
- Berti, F., Omini, C., Longiave, D., The mode of action of Aescin and the release of prostaglandins, *Prostaglandins*, 14 (2), 241-249, 1977.
- BLV, Einstufung pflanzlicher Stoffe und Zubereitungen als Arzneimittel oder als Lebensmittel, 2020. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20143388/index.html> (Erişim tarihi: 12/07/2020)
- BMASGK, Bundes Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Österreichische Liste essbarer Wildpflanzen und Blüten, https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/lebensmittel/buch/codex/beschluesse/Empfehlung_Wildpflanzen_und_Bluten_5_7_2019.pdf?7j8ywf <http://www.lebensmittelbuch.at/tee-und-teeaehnliche-erzeugnisse> (Erişim tarihi: 23/07/2020)
- Bombardelli, E., Morazzoni, P., *Aesculus hippocastanum* L., *Fitoterapia*, 67, 483-511, 1996.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

- Braga, P.C., Marabini, L., Wang, Y.Y., Lattuada, N., Calo, R., Bertelli, A., Falchi, M., Dal Sasso, M., Bianchi, T., Characterisation of the antioxidant effects of *Aesculus hippocastanum* L. bark extract on the basis of radical scavenging activity, the chemiluminescence of human neutrophil bursts and lipoperoxidation assay, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 16 (39), 1-9, 2012.
- 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: 14/07/2020)
- Chun-mei, L, Zhi-feng, L., Yong-lin, G., Ke, L., Investigation of blood toxicity in association with aescin (the horse chestnut seed extract), Toxicology Letters, 164, Supplement,90, 2006.
- CR, Vyhláška č. 58/2018 Sb., Vyhláška o doplňcích stravy a složení potravin, 2018. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2018-58/zneni-20181101#p6> (Erişim tarihi: 14/07/2020).
- Çoruh, N., Özdoğan, N., Fluorescent Coumarin Components of The Bark of *Aesculus hippocastanum*, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 37, 1334-1350, 2014.
- De Almeida, P.A., Alves, M.C., Polonini, H.C., Dutra, L.C., Leite, M.N., Raposo, N.R.B., Ferreira, A.O., Brandão, M.A.F., New HPLC Method for Quality Control of β -Escin in *Aesculus hippocastanum* L. Hydroalcoholic Extract, Latin American Journal of Pharmacy, 32, 7, 1082-7, 2013.
- Deli, J., Matus, Z., Toth, G., Comparative study on the carotenoid composition in the buds and flowers of different *Aesculus* species, Chromatographia, 51, Suppl. 2, 179-182, 2000.
- DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 1998. <http://www.food.dtu.dk/english/-/media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-1998/drogelisten.ashx> (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- DTU, Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, 2011. <http://www.food.dtu.dk/english/-/media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-2011/Drogelisten-tillaeg.ashx> (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- Dudek-Makuch, M., Matlawska, I., Flavonoids from The Flowers of *Aesculus hippocastanum*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 68 (3) 403-408, 2011.
- Dudek-Makuch, M., Matlawska, I., Coumarins in horse chestnut flowers: isolation and quantification by UPLC method, Acta Poloniae Pharmaceutica, 70 (3), 517-522, 2013.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

- EFSA, Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements, EFSA Journal, 2016. <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/botanical-summary-report> veya <https://dwh.efsa.europa.eu/bi/asp/Main.aspx?rwtrep=301> (Erişim tarihi: 11/04/2019)
- EMA, Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., cortex, EMA/HMPC/354157/2011, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2012.
- EMA, European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen EMA/HMPC/628242/2018, Committee On Herbal Medicinal Products (HMPC), 2020.
- ESCOP Monographs, The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Thieme, 2nd Ed. Pp. 248, 2003.
- Fang, Y., Zhao, L., Yan, F., Xia, X., Xu, D., Cui, X., Escin improves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility, Phytomedicine 17, 192–196, 2010.
- Felixsson, E., Persson, I.A-L., Eriksson, A.C., Persson, K., Horse Chestnut Extract Contracts Bovine Vessels and Affects Human Platelet Aggregation Through 5-HT_{2A} Receptors: An *In Vitro* Study, Phytotherapy Research, 24, 1297–1301, 2010.
- FIMEA, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen päätös (415/2019)): Lääkeluettelosta, Lääkeluettelon rohdokset, Liite 2, 2019. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2019/20190415> (Erişim tarihi: 21/07/2020)
- Güney, G., Kutlu, H.M., İşcan, A., The Apoptotic Effects of Escin in The H-Ras Transformed 5RP7 Cell Line, Phytother. Res. 27, 900–905, 2013.
- Guillaume, M., Padioleau, F., Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract, *Arzneimittelforschung*. 44 (1),25-35, 1994.
- HPRA, Traditional Herbal Medicinal Products Registration Scheme, Industry Q&A Document, 28 December 2011 – Version 2, 2011. http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/imb-thmp_industryqanda_update_28_12_2011dfe9f92597826eee9b55ff00008c97d0.pdf?sfvrsn=4 (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- HPRA, List of Medicinal Herbs considered acceptable as THMPs – Version 6.6, 2015. <http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/list-of-medicinal-herbs-considered-acceptable-as-thmps---version-6-6.pdf?sfvrsn=6> (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- Hricovíniová, Z. ve Babor, K., Saccharide constituents of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) seeds I. Monosaccharides and their isolation, Chemical Papers 45 (4), 553-558, 1991.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

- Hricoviniová, Z. ve Babor, K., Saccharide Constituents of Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) Seeds II / Isolation and Characterization of the Starch, Chemical. Papers 46 (3), 196-198, 1992.
- Huang, Y., Zheng, S., Zhu, H., Xu, Z, Xu, R., Effects of aescin on cytochrome P450 enzymes in rats, Journal of Ethnopharmacology, 151, 583-590, 2014.
- Hübner, G., Wray, V., Nahrstedt, A., Flavonol Oligosaccharides from the Seeds of *Aesculus hippocastanum*, Planta Medica 65, 636-642, 1999.
- Jiang, N., Xin, W., Wang, T., Zhang, L., Fan, H., Du, Y., Li, C., Fu, F., Protective effect of aescin from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on liver injury induced by endotoxin in mice, Phytomedicine, 18, 1276– 1284, 2011.
- Kapusta, I., Janda, B., Sajwaj, B., Stochmal, A., Piacente, S., Pizza, C., Franceschi, F., Franz, C., Oleszek, W., Flavonoids in horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water byproducts, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55(21), 8485-8490, 2007.
- Konoshima, T., Lee, K-H., Antitumor agents, 82. Cytotoxic Sapogenols from *Aesculus hippocastanum*, Journal of Natural Products, 49(4), 60-656, 1986. Kukula-Koch, W., Kedzierski, B., Głowniak, K., Influence of extrahent on antioxidant capacity of *Aesculus hippocastanum* seeds, Natural Product Research, 29(4), 370-373, 2014.
- Küçük Kurt, İ., İnce, S., Keleş, H., Küpeli Akkol, E., Avcı, G., Yeşilada, E., Bacak, E., Beneficial effects of *Aesculus hippocastanum* L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration, Journal of Ethnopharmacology, 129, 18-22, 2010.
- Legifrance, Code de la santé publique, Article D4211-11, Modifié par Décret n°2008-841 du 22 août 2008 - art. 1, Les plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui figurent dans la liste suivante peuvent, sous la forme que la liste précise, être vendues par des personnes autres que les pharmaciens, 2008. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A771A5C9AE88E58ACD54CA1F2AA4DBD8.tpdila07v_2?idArticle=LEGIARTI000019377852&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20150312 (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- Legifrance, Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, NOR: ERNC1406332A, Version consolidée au 22 juillet 2020, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&dateTexte=20190212> (Erişim tarihi: 24/07/2020)
- LÍ, Jurtir og aðrar lífverur sem hafa verið skoðaðar hjá stofnuninni með tilliti til lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum, 2013.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

http://www.lyfjastofnunn.is/media/voruflokkun/Listi_til_birtingar_a_vef_jurtir_nov13.pdf
(Erişim tarihi: 10/03/2015)

Lust, J., The Herb Book, 16 impression, Bantam Publishing, Newyork,1986.

MADR ve MS, ORDIN - privind modificarea și completarea Ordinului ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale și al ministrului sănătății nr. 244/401 din 22 aprilie 2005 privind prelucrarea, procesarea și comercializarea plantelor medicinale și aromatice utilizate ca atare, parțial procesate sau procesate sub formă de suplimente alimentare predozate, 2014. http://www.madr.ro/ro/proiecte-de-acte-normative/download/677_3807eb2a5a17967c5a8ff5a5d796f855.html (Erişim tarihi: 11/03/2015)

MDS, Ministero Della Salute, Gazzetta Ufficiale Della Repubblica ITALIANA DECRETO 10 agosto 2018 Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali, 2018. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/26/224/sg/pdf> (Erişim tarihi: 26/07/2020)

МНВ, Наредба № 47 от 28 Декември 2004 Г. За Изискванията Към Хранителните Добавки, 2004. <http://www.mh.government.bg/DownloadHandler.ashx?id=6463> (Erişim tarihi: 01/02/2019)

MHRA, List of herbal ingredients and their reported uses, 2005. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/410325/List-of-herbal-products.pdf (Erişim tarihi: 01/02/2019)

MHRF, Chief State Sanitary Inspector of the Russian Federation, Resolution No. 36 on enactment of sanitary rules (Registered with the Ministry of Justice of the RF, March 22, 2002 No. 3326), 2011. http://ec.europa.eu/food/safety/international_affairs/eu_russia/sps_requirements/docs/sanpin2.3.2-1078-01_consolidated_en.pdf (Erişim tarihi: 11/03/2015)

Michellini, F.M., Alché, L.E., Bueno, C.A., Virucidal, antiviral and immunomodulatory activities of β -escin and *Aesculus hippocastanum* extract. J Pharm Pharmacol. 70(11):1561-1571, 2018.

MR. Minister Rolnictwa (Letonya Tarım Bakanı) Regulation regarding plants, parts of plants and other substances prohibited or restricted for use in foods, 2018 (Erişim tarihi, 2018)

Munoz, X., Culebras, M., Cruz, M-J., Morell, F., Occupational asthma related to aescin inhalation, *Ann Allergy Asthma Immunol. Annals Of Allergy, Asthma & Immunology*, 96, 494–496, 2006.

MZ, Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani, Prilog III: Lista dopuštenih biljnih vrsta i gljiva, 2013. https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html (Erişim tarihi: 01/02/2019)



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

- NFA, Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements <https://www.livsmedelsverket.se/en/production-control-and-trade/food-production/food-supplements#Ingredients%20that%20may%20be%20used%20in%20food%20supplements> (Erişim tarihi: Şubat 2019)
- OGYÉI, Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkhben alkalmazásra nem javasolt növények, 2018. https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazasra_nem_%20javasolt_novenyek_2018.pdf (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- Paterska, M., Bandurska, H., Wyslouch, J., Molinska-Glura, M., Molinski, K., Chemical composition of horse-chestnut (*Aesculus*) leaves and their susceptibility to chestnut leaf miner *Cameraria ohridella* Deschka & Dimic, Acta Physiologiae Plantarum, 39, 105, 2017.
- Pitler, M.H., Ernst, E., Horse-Chestnut Seed Extract for Chronic Venous Insufficiency, Archives of Dermatology, 134, 1356-1360, 1998.
- 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: 01/01/2019)
- Ravimiamet, Ravimina määratletud raviomadustega ainete ja taimede nimekiri, 2018. <http://ravimiamet.ee/ravimina-m%C3%A4%C3%A4ratletud-raviomadustega-ainete-ja-taimede-nimekiri> (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- SağdıçoğluCelep, A.G., Yılmaz, Ş., Çoruh, N., Antioxidant Capacity and Cytotoxicity of *Aesculus hippocastanum* on Breast Cancer MCF-7 Cells, Journal of Food and Drug Analysis, 20 (3), 692-698, 2012.
- Salinas, F.M., Vázquez, L., Gentilini, M.V., O'Donohoe, A., Regueira, E., Nabaes Jodar, M.S., Viegas, M., Michelini, F.M., Hermida, G., Alché, L.E., Bueno, C.A.. *Aesculus hippocastanum* L. seed extract shows virucidal and antiviral activities against respiratory syncytial virus (RSV) and reduces lung inflammation in vivo. Antiviral Res. 31;164:1-11, 2019
- Sarı, A. O., Oğuz, B., Bilgiç, A., Tort, N., Güvensen, A., Şenol, S. G., Ege ve Güney Marmara Bölgelerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler Anadolu: Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 20 (2), 2010.
- Selvakumar, G.P., Manivasagam, T., Rekha, K.R., Jayaraj, R.L., Elangovan, N., Escin, a Novel Triterpene, Mitigates Chronic MPTP/p-Induced Dopaminergic Toxicity by Attenuating Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Apoptosis, Journal of Molecular Neuroscience 55, 184-197, 2015.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

- Siebert, U., Brach, M., Sroczynski, G., Berla, K., Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies, *Int Angiol. International Angiology*, 21(4), 305-15, 2002.
- Sipos, W., Reutterer, B., Frank, M., Unger, H., Grassauer, A., Priesch- Grassauer, Doerfler, P., Escin Inhibits Type I Allergic Dermatitis in a Novel Porcine Model, *International Archives of Allergy and Immunology*, 161, 44–52, 2013.
- Sirtori, C.R., Aescin: Pharmacology, Pharmacokinetics and Therapeutic Profile, *Pharmacological Research*, 44(3) 183-193, 2001.
- SLV, Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten), 1999-12-27 nr 1565, 1999. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1999-12-27-1565> (Erişim tarihi: 01/01/2019)
- Snow, A., Halpenny, D., McNeill, G., Torreggiani, W. C., Life-threatening Rupture of a Renal Angiomyolipoma in a Patient Taking Over-the-counter Horse Chestnut Seed Extract, 43 (6), 401-403, 2012.
- 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. <http://www.health.belgium.be/fr/version-consolidee-arrete-royal-du-29-aout-1997> (Erişim tarihi: 01/02/2019).
- Suter, A., Bommer, S., Rechner, J., Treatment of Patients With Venous Insufficiency With Fresh Plant Horse Chestnut Seed Extract: A Review of 5 Clinical Studies, *Advances In Natural Therapy*, 23(1) 179-190, 2006.
- The Plant List, *Aesculus hippocastanum*, 2020. <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2624517> (Erişim tarihi: 05/12/2020).
- THIE, Allocation List of Herbals Considered as Food (Former EHIA Document), 2020. https://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2020/15_2020-06-25_PU_THIE_Allocation_List_25-06-20_final.pdf (Erişim tarihi: 11/08/2020)
- Vaskova J., Fejercakova, A., Mojzisova, g., Vasko, L., Patlevic, P., Antioxidant potential of *Aesculus hippocastanum* extract and escin against reactive oxygen and nitrogen species, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 879-886, 2015.
- von Kreybig, T., Prechtel, K., Studies on toxicity and fertility of escin in the rat, *Arzneimittelforschung*, 27(7), 1465-6, 1977.
- VWS, Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, 2001. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174> (Erişim tarihi: 12/03/2015)



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

WHO Monographs, WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 2, 137-148, World Health Organization, Geneva, 2002.

Wellburn, A.R., Stevenson, J., Hemming, F.W., Morton, R.A., The Characterization and Properties of Castaprenol-li, -12 and -13 from the Leaves of *Aesculus hippocastanum* (Horse Chestnut), Biochemical Journal, 102, 313-324, 1967.

Zlatanov, M.D., Antova, G.A., Angelova-Romova, M.J., Teneva, O.T., Lipid composition of *Castanea sativa* Mill. and *Aesculus hippocastanum* fruit oils, Society of Chemical Industry, wileyonlinelibrary.com, DOI 10.1002/jsfa.5917, 2012.



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

KISALTMALAR

AESGP	: Association of the European Self-Medication Industry (Avrupa Reçetesiz İlaç Üreticileri Birliği)
BLV	: Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (İsviçre Gıda Güvenliği ve Veteriner Federal Ofisi)
BMASGK	: Bundes Ministerium für Arbeit Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Avusturya Federal Çalışma, Sosyal İşler, Sağlık ve Tüketicuyu Koruma Bakanlığı
BVL	: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi)
CR	: Czech Republika (Çek Cumhuriyeti)
DTU	: Danmarks Tekniske Universitet (Danimarka Teknik Üniversitesi)
EFSA	: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
FIMEA	: Finnish Medicines Agency (Finlandiya İlaç Ajansı)
HPRA	: Health Products Regulatory Authority (İrlanda Sağlık Ürünleri Düzenleyici Otoritesi)
i.p.	: İntra-peritoneal (Karınzarı içi)
i.v	: İntra-venöz (Toplardamar (ven) içi)
LD ₅₀	: Bir canlı popülasyonunun istatistiksel olarak % 50'sini öldüren kimyasal maddenin dozu (median lethal dose).
LÍ	: Lyfjastofnun Íslands (İzlanda İlaç Kurumu)
MADR	: Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale (Romanya Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı)



[*Aesculus hippocastanum*'un gövde kabuğu, yaprak, çiçek, tohum kısmının güvenilirliği]

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