



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

BİLİMSEL GÖRÜŞ

***Berberis aquifolium* Pursh Bitkisinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu 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, *Berberis aquifolium* Pursh bitkisinin meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda; *Berberis aquifolium* Pursh bitkisinin kök ve kök kabuğu kısımlarının yapısında bulunan “berberin” maddesinin doza bağlı toksik etkilerinin olduğu ve bu etkilerin aşırı dozlarda ölümle sonuçlanabileceği, bitkinin bu kısımlarının tedavi amaçlı kullanımının daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Berberinin kanser hastalarının ve böbrek nakli olan hastaların kullandığı bazı ilaçlarla etkileştiği bildirilmiştir. Berberinin varfarin, tiyopental ve tolbutamit maddelerinin protein bağlama yerinden ayrılmasına, kandaki serbest ilaç seviyesinin artmasına, ilaçların aktivitesinin veya toksisitesinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik çalışmalarda berberin içeren bitkilerin veya bitkisel preparatların tüketimi ile ilişkilendirilen hipoglisemi riski belirlenmiştir.

Bitkinin meyvelerinin ise gıda olarak tüketildiği belirlenmiş ve literatürde toksik etkisi olduğuna dair herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Yukarıda özetlenen nedenlerle, bitkinin kök ve kök kabuğu kısımlarının ve bu kısımlardan elde edilen ekstralarının, gıdalarda kullanımının güvenilir olmadığı değerlendirilmiş ve Bitki Listesindeki durumunun negatif (N) olarak güncellenmesi; meyve ve meyve ekstralarının Bitki Listesindeki durumunun ise pozitif (P) olarak devam etmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2025

ANAHTAR KELİMELER

Berberis aquifolium Pursh, meyve, kök, kök kabuğu, bitki listesi

¹ 2. ve 3. GOKB Komisyon toplantılarında yapılan değerlendirmelere istinaden hazırlanmış, 4. Dönem GOKB Komisyonu tarafından yeniden değerlendirilmiş, 04/12/2024 tarihinde kamuoyu görüşüne açılmış ve 07/02/2025 tarihindeki Komisyon toplantısında görüş değerlendirmesi tamamlanarak kabul edilmiştir.



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KONUNUN GEÇMİŞİ	3
GÖREV TANIMI.....	3
DEĞERLENDİRME	4
1. Bitkinin Tanımlanması	4
2. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımlarının Kimyasal Yapısı.....	4
3. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler	5
4. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler	6
5. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuk Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler.....	8
6. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler	8
7. Etkileşim Bilgileri	10
8. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuk Kısımlarının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu	10
9. Kısıtlamalar ve Uyarılar	15
SONUÇ VE ÖNERİLER	16
KAYNAKLAR.....	17
KISALTMALAR	22



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının 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 *Berberis aquifolium* Pursh ilk yayımlanan listede yer almamış ancak, bitkinin meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının kullanımı 17/05/2006 tarihinde listeye pozitif (P) olarak eklenmiştir.

GÖREV TANIMI

Bitki Listesinin yeniden gözden geçirilmesi kapsamında, mevcut Bitki Listesinde meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının kullanımı açısından pozitif (P) olarak yer alan *Berberis aquifolium* Pursh bitkisinin meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının 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**

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

DEĞERLENDİRME

1. Bitkinin Tanımlanması

Familyası: Berberidaceae

Bilimsel (Latince) adı: *Berberis aquifolium* Pursh

Sinonimleri: *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., *Berberis pinnata* Banks ex DC, *Mahonia pinnata* var. *wagneri* Jouin, (WFO, 2024).

İngilizce adı: Oregon grape, Mountain grape, Holly barberry, (PDR for Herbal Medicines, 2007; Weeds of Australia, 2024)

Kullanılan kısımları: Meyve, kök, kök kabuğu.

Kullanılan kısımların elde ediliş yöntemleri ve kullanım şekli

Meyve: *B. aquifolium* bitkisinin meyveleri çiğ veya pişirilerek tüketilmekte, ayrıca kurutularak da kullanılabilir (PFAF, 2024).

Kök ve kök kabuğu: *B. aquifolium* bitkisinin kök ve kök kabuğu kısımları kurutulmuş halde tıbbi olarak kullanılmaktadır (PDR for Herbal Medicines, 2007).

2. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımlarının Kimyasal Yapısı

Çeşitli *Berberis* türlerinde bulunduğu bildirilen başlıca alkaloidler: Berberin, berbamin, palmatin, kolumbamin, jatrorrhizin ve oksiakantindir. Berberin ve berbamin, hemen hemen tüm *Berberis* türlerinde bulunan ortak bileşiklerdir. Bu bileşiklerden 'berberin'in hemen hemen tüm *Berberis* türleri için temel etkili bileşik olduğu bildirilmiştir (Bhardwaj ve Kaushik, 2012). Bitkinin meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının kimyasal yapılarına ilişkin bilgiler aşağıda verilmiştir.

Meyve

Berberis türlerinin meyvelerinde bulunan başlıca kimyasal bileşikler: Karotenoitler, flavonoidler, fenolik bileşikler ve antosiyaninler olarak bildirilmiştir (Bhardwaj ve Kaushik, 2012).

Bitkinin tohumlarından elde edilen sabit yağda (% 15.8) düşük miktarda konjuge – linolenik asit bulunmuştur. Bu yağ, oleik ve linoleik asit bakımından zengin olup, yarı-katı bir yağdır (Özgül-Yücel, 2005).

Kök ve kök kabuğu

Berberis türlerinin kök ve kök kabuğu kısımlarında bulunan başlıca kimyasal bileşikler: Protoberberin alkaloidleri, izokinolin alkaloidleri ve bisbenzilizokinolin alkaloidleri olarak bildirilmiştir. Bitkilerin kök kısımlarında bulunduğu belirtilen bileşiklerin neredeyse tüm türlerde aynı olduğu belirtilmiştir (Bhardwaj ve Kaushik, 2012).



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

B. aquifolium'un tıbbi olarak kullanılan kısımlarının içerdiği bileşiklerin, izokinolin alkaloitleri, benzilizokinolin tipi alkaloitler (berberin, vb.), bisbenzilizokinolin tipi alkaloitler (berbamin, oksiakantin, vb.) ve aporfin tipi alkaloitler (izokoridin, vb.) olduğu bildirilmiştir. Bitkinin kök kabuğu kısmındaki izokinolin alkaloitlerinin % 7-16 oranında olduğu belirtilmiştir (PDR for Herbal Medicines, 2007).

Berberis türlerinin birçoğunda en yüksek berberin içeriğinin kök kısmında bulunduğu (% 1.6-4.3), ancak birbirleriyle karşılaştırıldığında alçak rakımda yetişen bitkilerin yüksek rakımda yetişenlere göre daha yüksek miktarda berberin taşıdığı gösterilmiştir (Bhardwaj ve Kaushik, 2012).

Bitkinin kabuk kısımlarının metanol ekstresinde, 3-hidroksi-4-metoksifeniletıl alkol ile siringarezinol isimli 2 fenolik bileşik tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada kullanılan kabukların, bitkinin hangi kısmına ait olduğu hakkında bilgi verilmemiştir (Wirth ve Wagner, 1997).

Bitkinin diğer kısımlarının kimyasal yapısı

Bitkinin, mevcut Bitki Listesinde yer almayan ancak tıbbi kullanımı olan, dal ve dal kabuklarının da izokinolin alkaloitleri içerdiği bilinmektedir (Bhardwaj ve Kaushik, 2012; PDR for Herbal Medicines, 2007). Yapılan çalışmalarda, bu kısımların berberin, palmatin, jatrorrhizin, magnoflorin, stobadin (Rackova ve ark., 2004; Vollekova ve ark., 2003), oksiakantin, berbamin ve akuifolin (Schneider ve Bucar, 2005) taşıdığı bulunmuştur. *B. aquifolium*'un dallarından, (4-*O*-methylglukurono) ksilan ve pektin gibi hemiselülozlar da izole edilmiştir (Kardosova ve ark., 2004). Ayrıca, dal kabuklarının sulu alkollü ekstresinde (% mol olarak) D-glukoz (48.0), D-galaktoz (26.8), D-mannoz (3.1), L-arabinoz (4.0), D-ksiloz (16.0) ve L-ramnoz (2.0) içeren bir polisakkarit tespit edilmiştir (Kostalova ve ark., 2001).

3. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

Gıdalarda kullanımı

Meyve

B. aquifolium bitkisinin meyveleri çiğ şekilde veya pişirilerek gıda olarak tüketilmekte, ayrıca kurutularak da kullanılmaktadır (PFAF, 2013). Bitkinin meyveleri kullanılarak turta, reçel, marmelat ve meyve suyu da yapılmaktadır (MHRA, 2005)

Kök ve kök kabuğu

Bitkinin kök ve kök kabuğu kısımları takviye edici gıdalarda kullanılmaktadır (EFSA, 2012; MDS, 2018).

Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

Bitkinin homeopatik olarak, kuru cilt döküntüleri (örneğin, psöriazis) ile karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıklarında kullanıldığı belirtilmiştir. Drogun, taşıdığı alkaloid ve acı bileşikler nedeniyle iştah kaybında tonik olarak kullanıldığı düşünülmektedir. Bahsedilen bu kullanımlar için bitkinin kullanılan kısımları arasında kök ve kök kabuğu da yer almaktadır (PDR for Herbal Medicines, 2007).

B. aquifolium, homeopatlar tarafından akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Banu ve Akilesh Humnekar, 2011).

Meyve

Bitkinin meyve kısmının hafif bir laksatif olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Teeling, 2010).

Kök ve kök kabuğu

Çeşitli *Berberis* türlerinin kökleri ve kök kabukları halk ilacı olarak kullanılmaktadır (Küpeli ve ark., 2002). *Berberis* türlerinin bu kısımları ayrıca, çeşitli ayurvedik ve homeopatik ilaçlarda ve halk ilaçlarında hammadde veya bileşen olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. *B. aquifolium* da tıbbi amaçlı kullanılan türler arasında yer almaktadır (Banu ve Akilesh Humnekar, 2011; Bhardwaj ve Kaushik, 2012).

Bitkinin kök kısmında bulunan alkaloidlerden biri olan berberinin Çin'de ve Japonya'da, dizanteri, hipertansiyon, enflamasyon ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir (Kheir ve ark., 2010). Berberin homeopatide; bakteriyel diyare, parazit enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, deri hastalıkları, menoraji ve sarılıkta; antifungal, antipiretik, antiaritmik, antienflamatuvar, immünostimülan, antitümör, astrenjan, tonik ve laksatif olarak kullanılmaktadır (Mittal ve ark., 2012).

Bitkinin diğer kısımlarının kullanımı

B. aquifolium'un, mevcut Bitki Listesinde yer almayan, rizom, dal ve ince dal kabuğu kısımlarının da tedavi amaçlı olarak kullanıldığı (PDR for Herbal Medicines, 2007); çiçeklerinin ise çiğ olarak tüketildiği ve ayrıca limonata benzeri içeceklerin yapımında kullanıldığı (PFAF, 2024) bildirilmiştir.

4. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler

B. aquifolium bitkisi ile ilgili etki çalışmaları, genellikle bitkiden elde edilen aktif bileşikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Söz konusu çalışmalara ilişkin ulaşılan bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

Meyve

Berberis türü bitkilerin meyvelerinde bulunan karotenoitler, flavonoidler, fenolik bileşikler ve antosiyaninler, antioksidan olarak değerli olduğu bilinen pigmentlerdir



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

(Bhardwaj ve Kaushik, 2012). Bu genel bilgi dışında, bitkinin meyve kısımlarına ilişkin etki çalışmasına rastlanmamıştır.

Kök ve kök kabuğu

B. aquifolium bitkisinin kök kısmında bulunan alkaloidlerden biri olan berberinin, antibiyotik, antienflamatuvar, anti-neoplastik, anti-aritmik, anti-proliferatif, anti-platelet, anti-diyabetik, anti-hiperlipidemik fonksiyonlar sergilediği; immünolojik ve hemorajik etkileri ve düz kaslar üzerine etkileri bulunduğu gösterilmiştir. Söz konusu bileşiğin, bakterilerin sorumlu olduğu ishallerde, oküler trahomada ve kutanöz layışmaniaziste de etkili olduğu bildirilmiştir. Son araştırmalar; sinir koruyucu özellikleri, antidepresif ve anti-kanser etkilerine ilişkin bilgiler de içermektedir (WHO, 2009; Kheir ve ark., 2010).

B. aquifolium kabuklarının metanollü ekstresinden elde edilen siringarezinol maddesinin, enflamasyonda önemli bir enzim olan siklooksijenaz (COX) enzimini 1.10 mM konsantrasyonda % 80 oranında inhibe ettiği bulunmuştur. Aynı bileşiğin 5-lipoksijenaz (5-LOX) üzerine etkisi ise bulunamamıştır. Yapılan çalışmada piyasadan temin edilen kabuklar kullanılmıştır (Wirth ve Wagner, 1997).

Enflamasyonlu hastalıkların tedavisinde, 5-lipoksijenaz (5-LOX) enziminin inhibisyonu önemlidir. Yapılan çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, *B. aquifolium*'un kök-dal, kök-yaprak ve sadece kabuk kısımlarından hazırlanan etanollü ekstraktların 5-LOX inhibisyonu gösterdikleri ve aktif bileşiklerinin ise kök-dal ekstresi için oksiakantin, berbamin ve akuifolin; kök-yaprak ekstresi için oksiberberin, kolumbamin, korituberin ve jatrorhizin olduğu bildirilmiştir (Schneider ve Bucar, 2005).

Bitkinin diğer kısımlarının etkisi ile ilgili bilgiler

B. aquifolium'un, mevcut Bitki Listesinde yer almayan dal kabukları ve bu kısımlardan elde edilen alkaloidlerin etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, radikal süpürücü ve antiperoksidatif etkileri (Rackova ve ark., 2004), antimikrobiyal etkileri (Slobodnikova ve ark., 2004), insan dermatofitlerine karşı etkileri (Vollekova ve ark., 2003) ve antitüsitik etkisi (Kardosova ve ark., 2002, 2004) araştırılmıştır.

Berberin ile ilgili çalışmalar

Fransız Gıda, Çevre ve İş Sağlığı ve Güvenliği Ajansı (ANSES) tarafından 2018 yılında hazırlanan "Berberin içeren bitkilerin takviye edici gıdalarda kullanımının güvenilirliği" başlıklı bilimsel görüşte berberin içeren bitkilerin dünya genelinde gıdalarda kullanılmadığı ve yalnızca belirli kısıtlayıcı kullanım koşullarına tabi olan takviye edici gıdalarda kullanıldığı, birden fazla ilaç etkileşimi göz önünde bulundurulduğunda, berberin içeren takviye edici gıdaların başta dar terapötik aralığa sahip olanlar olmak üzere ilaç tedavisi ile kombinasyon halinde kullanılmaması gerektiği, kanser tedavisi gören kişilerin berberin içeren takviye edici gıdaları kesinlikle kullanmaması gerektiği, ayrıca hamileler ve emzirenler, diyabetli bireyler, karaciğer bozukluğu olan bireyler, kalp rahatsızlığı olan



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

bireyler ve ayrıca çocuk ve ergenler için berberin içeren takviye edici gıdaların kullanılmasının yüksek sağlık riski içerdiği bildirilmiştir. (ANSES, 2018)

Berberin aynı zamanda hipoglisemik etkisi nedeniyle, ani kan şekeri düşmesine neden olması açısından da risk taşıyabilir. (Chen ve ark., 2024)

5. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuk Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler **Meyve**

Bitkinin meyvelerinin yan etkileri ile ilgili olarak herhangi bir bilgi rastlanmamıştır.

Kök ve kök kabuğu

Bitkinin tıbbi olarak kullanılan kısımları ile ilgili olarak, belirlenmiş terapötik dozda kullanıldığında herhangi bir zararlı etki ve yan etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (PDR for Herbal Medicines, 2007).

Bitkinin yapısında bulunan berberin maddesinin yan etkileri ile ilgili olarak da aşağıdaki bilgilere ulaşılmıştır:

- Tablet formundaki berberinin oral yolla alımı ile ilişkilendirilen, gastrointestinal yan etkiler, alerjik deri reaksiyonları ve aritmi görüldüğüne dair az sayıda vaka raporu bulunmaktadır (Linn ve ark., 2012).

- İnsanlarda yanlılıkla 500 mg ve üzeri dozlarda berberin alınması durumunda, uyuşukluk, burun kanaması, solunum güçlüğü ve cilt ve göz iritasyonu ortaya çıkabileceği; ayrıca böbrek iritasyonu, böbrek enfeksiyonu (nefrit) ve öldürücü zehirlenme vakalarının olduğu bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak, gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve ishal görülebilmektedir (WHO, 2009; PFAF, 2013).

6. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuğu Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler **Meyve**

Bitkinin meyveleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kök ve kök kabuğu

B. aquifolium bitkisinin kök ve kök kabuğu kısımlarının doğrudan değerlendirildiği herhangi bir toksisite çalışmasına rastlanmamıştır. Ancak, bitkinin yapısındaki başlıca bileşiklerden biri olan berberin üzerinde yapılmış olan bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilere aşağıda yer verilmiştir.

Akut toksisite

Yapılan bir çalışmada berberin için oral LD₅₀ değeri 329 mg/kg-vücut ağırlığı (va) olarak tespit edilmiştir (WHO, 2009). Berberinin LD₅₀ değerini araştırmak için yapılan bir başka çalışmada ise berberin farelere intravenöz (IV), intraperitoneal (IP) ve intragastrik (IG) yolla uygulanmıştır. Çalışma sonucunda; LD₅₀ değerleri, IV ve IP uygulamalar sonucunda



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

sırasıyla 9.0386 mg/kg ve 57.6103 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Ancak, IG oral uygulama grubunda, en yüksek iki dozda (41.6 ve 83.2 g/kg) ölüm oranı % 30 olarak bulunmasına rağmen, LD₅₀ değeri belirlenememiştir. Sonuçlara göre, oral yolla alınan 20.8 g/kg-va düzeyindeki berberinin fareler için güvenilir olduğu bulunmuştur. Farelerin vücut ağırlığı başına metabolizma hızının, insanlarınkine göre yedi kat daha yüksek olduğu belirtilerek insanlar için güvenilir dozun, fareler için belirlenenin yaklaşık 1/7'si olacağı (2.97 g berberin/kg-va) sonucuna varılmıştır (Kheir ve ark., 2010).

Berberinin (2.75 g) köpeklere oral yolla verilmesi sonucunda, şiddetli gastrointestinal rahatsızlık, profüz sulu ishal, tükürük salgılama, kaslarda titreme ve felç ortaya çıktığı bildirilmiştir. Berberin sülfat oral yolla uygulandığında, 25.0 mg/kg-va düzeyindeki dozda, 6-8 saat süren depresyon görüldüğü; 50.0 mg/kg-va düzeyindeki dozda tükürük salgılama ve aralıklı olarak kusmaya neden olduğu tespit edilmiştir. 100.0 mg/kg-va düzeyindeki dozda ise devamlı kusma ortaya çıktığı ve 8-10 gün sonra tüm hayvanların öldüğü bildirilmiştir. Berberinin oral yolla 4.0 mg/kg tek bir doz olarak kemirgenlere uygulanması sonucu, pentobarbitalin (60 mg/kg, intraperitoneal) neden olduğu uykunun süresini uzattığı ve strikninin (0.3 mg/kg, intraperitoneal) neden olduğu, mikrozomal ilaç metabolize edici enzimler (sitokrom P450 izoenzimler) üzerinde inhibe edici bir etkinin varlığına işaret eden toksisiteyi arttırdığı tespit edilmiştir (WHO, 2009).

Subakut toksisite

Berberine subakut maruz kalma ile indüklenen immünotoksisitenin Balb / c farelerinde araştırıldığı bir çalışmada, berberin 14 gün boyunca 5 ve 10 mg / kg dozlarında intraperitoneal enjeksiyonla günlük olarak uygulanmış ve 10 mg/kg berberine maruz kalan grupta, lökosit, nötrofil, lenfosit (kan hücresi sayısı) ve dalak ağırlığının azaldığı tespit edilmiştir. Berberinin hem hücresel hem de humoral immün fonksiyonların baskılanmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Mahmoudi ve ark., 2016).

Subkronik toksisite

Berberinin subkronik toksisitesinin, alanin aminotransferazı (ALT) ve aspartat aminotransferazı (AST) önemli ölçüde artırarak karaciğer üzerine olabileceği bildirilmiştir (Ning ve ark., 2015).

Kronik toksisite

Kronik toksisite çalışmasına rastlanmamıştır.

Genotoksisite

Berberinin orta derecede mutajenik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (PDR for Herbal Medicines, 2007).



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

Berberinin prokaryotik hücrelerdeki genotoksik etkileri *Saccharomyces cerevisiae* üzerinde yapılan SOS kromotest ile araştırılmıştır. Herhangi bir genotoksik aktivite, sitotoksik ve mutajenik etki gözlenmemiştir (WHO, 2009).

Karsinojenisite

Karsinojenisite çalışmasına rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi çalışmasına rastlanmamıştır.

7. Etkileşim Bilgileri

Meyve

Bitkinin meyveleri ile ilgili herhangi bir etkileşim bilgisine rastlanmamıştır.

Kök ve kök kabuğu

B. aquifolium bitkisi ile ilgili bir bilgiye rastlanmamıştır. Ancak, yapısında bulunan berberinin kanserli hastalarda kullanımının, paklitaksel gibi kemoterapötik maddelerin retansiyonunu düşürebileceği bildirilmiştir. Böbrek nakli olan hastalarda siklosporin ile etkileştiği belirtilmiştir. Böbrek nakli olan hastalara berberin hidroklorür verilmesinin ardından, kanda siklosporin miktarı % 75 oranında artmış, ancak siklosporin toksisitesi artmamıştır (WHO, 2009).

Berberinin varfarin, tiyopental ve tolbutamit maddelerinin protein bağlama yerinden ayrılmasına, kandaki serbest ilaç seviyesinin artmasına, ilaçların aktivitesinin veya toksisitesinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Tan ve ark., 2002).

Berberinin dolaylı olarak ilaç toksisitesine neden olabilecek CYP enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinden bahsedilmektedir. Bu etkileşim, ilaç plazma konsantrasyonunu ve toksisitesini artırabilen dar terapötik indeks ilaçlarla birlikte alınmasında önemlidir. (Rad ve ark. 2017).

8. Bitkinin Meyve, Kök ve Kök Kabuk 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 görüşte, Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu kompendiyumda yer alan aynı adlı listede *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. adı ile yer alan bitkinin, kök kabuğu ve dal kabuğu kısımlarının içerdiği izokinolin alkaloidlerinin (örneğin; magnoflorin, izotebain ve izokoridin, berberin,



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

oksiakantin), kullanım açısından dikkat edilmesi gereken kimyasal maddeler olduğu belirtilmiştir (EFSA, 2012).

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

B. aquifolium'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 1’de verilmiştir.



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

Tablo 1: *Berberis aquifolium* Pursh bitkisinin meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu

Kullanılan kısım	Almanya ¹	Avusturya ²	Belçika ³	Bulgaristan ⁴	Çekya ⁵	Danimarka ⁶	Fransa ⁷	Hrvatistan ⁸	Hollanda ⁹	İngiltere ¹⁰	İtalya ¹¹	Macaristan ¹²	Polonya ¹³	Romanya ¹⁴
Meyve	YA	YA	YA	YA	YA	YA	YA	YA	YA	P	P	YA	P	N
Kök	YA	YA	P*	YA	YA	YA	YA	YA	YA	N	P	YA	YA	N
Kök kabuğu	YA	YA	YA	YA	YA	YA	YA	YA	YA	N	P	YA	YA	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 “*Bitki ve Bitki Kısımları Taslak Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *B. aquifolium* bitkisine yer verilmemiştir (BVL, 2014).

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

³ Belçika’da 1997 yılında “*Bitki ve Bitkisel Preparatlardan Oluşan veya Bunları İçeren Gıdaların Üretimi ve Ticaretine İlişkin Kraliyet Kararnamesi*” yayımlanmıştır. 2012 yılında güncellenmiş olan bu Kararnamede, üç ayrı bitki listesi bulunmaktadır: *Gıda Olarak veya Gıdalarda Kullanılmayan Tehlikeli Bitkiler Listesi (Liste 1)*, *Yenilebilir Mantarlar Listesi (Liste 2)* ve *Bildirimi Zorunlu Olan Dozu Belirlenmiş Bitkiler Listesi (Liste 3)*. Liste 3, takviye edici gıdalarda kullanılabilen bitkileri içermektedir. *B. aquifolium* bitkisi kök kısmı Liste 3’de “Önerilen doz 10 mg izokinolin (berberin olarak) aşmamalıdır.” koşuluyla yer almaktadır (SPSCAE, 2017).

⁴ Bulgaristan Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Takviye Edici Gıdalara İlişkin 47/2004 Sayılı Yönetmelik*”in Ek 4’ünde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilmeyen Bitkiler ve Bitki Kısımları*” listesi bulunmaktadır. *B. aquifolium* bitkisi bu listede yer almamaktadır (MHB, 2007).

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

⁶ Danimarka Teknik Üniversitesi Ulusal Gıda Enstitüsü tarafından yayımlanan ve Danimarka Veteriner ve Gıda İdaresi tarafından referans olarak kullanılmakta olan “*Bitki Listesi: Takviye Edici Gıdalarda ve Bitkisel Çaylarda Kullanılan Bitkiler, Mantarlar ve Bunların Kısımlarının Değerlendirilmesi*” başlıklı dokümanda, gıdalarda kısıtlı olarak kullanılabilen veya kullanımı uygun görülmeyen bitkilere yer verilmiştir. İlk olarak 1998 yılında yayımlanan söz konusu dokümana 2011 yılında yayımlanan bir liste ile ilaveler ve güncellemeler yapılmıştır. Söz konusu dokümanda *B. aquifolium* bitkisine yer verilmemiştir (DTU, 2011).



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

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 (MASS, 2014). Diğer taraftan, Fransa Sosyal İşler ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "*Halk Sağlığı Tüzüğü*"nın D4211-11 nolu maddesinde, "*Eczacılar dışındaki kişiler tarafından satılabilen tıbbi bitkiler veya bitki kısımları listesi*" de bulunmaktadır (MASS, 2008). Söz konusu listelerde *B. aquifolium* bitkisine yer verilmemiştir (MASS, 2014; MASS, 2008).

⁸ Hırvatistan Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan "*Takviye Edici Gıdalara İlişkin Yönetmeliğin Değiştirilmesi Hakkında Yönetmelik*"ın 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. *B. aquifolium* bitkisi bu listede yer almamaktadır (MZ, 2013).

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

¹⁰ İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından "*Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri*" başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Bu listede, *B. aquifolium* bitkisinin meyvesinin gıda olarak kullanıldığı, kök, kök kabuğu ve rizomunun medikal kullanımı bulunduğu belirtilmektedir (MHRA, 2005).

¹¹ İtalya'da 2018 yılında yayımlanan "*Bitkiler ve Bitkisel Preparatların Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İlişkin Koşullar Hakkında Sağlık Bakanlığı Kararı*"nın ekinde "*İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)*" bulunmaktadır. *B. aquifolium* bitkisinin kullanılan kısımları kök, kök kabuğu ve meyve olarak belirtilmiştir (MDS, 2018).

¹² Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü tarafından "*OÉTI Uzman Komitesi Tarafından Takviye Edici Gıdalarda Kullanılması Tavsiye Edilmeyen Bitkiler*" listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *B. Aquifolium* bitkisine yer verilmemiştir (OGYÉI, 2018).

¹³ Polonya Bitki Komitesi tarafından "*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi*" yayımlanmıştır. Söz konusu listede *B. aquifolium* bitkisine *Mahonia aquifolium* sinonim ismi ve kullanılan kısmı meyve olarak yer verilmiştir (PKZ, 2013).



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

¹⁴ Romanya'nın Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Dozu Belirlenmiş Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan İşlenmiş veya Kısmen İşlenmiş Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin İşlenmesi ve Pazarlanması Hakkında 244/2005 Sayılı Yönetmelik*”in ekinde üç ayrı bitki listesi düzenlenmiştir: *İnsan Tüketimi için Tehlikeli Olan Bitkiler Listesi (Liste 1)*, *Yenilebilir Mantarlar Listesi (Liste 2)* ve *Bildirimi Zorunlu Olan Dozu Belirlenmiş Bitkiler Listesi (Liste 3)*. Liste 3, takviye edici gıdalarda kullanılabilen bitkileri içermektedir. *B. aquifolium* bitkisine Liste 1’de *Mahonia aquifolium* olarak yer verilmiş, ancak bitkinin kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir (MADR ve MS, 2014).

9. Kısıtlamalar ve Uyarılar

Meyve

Bitkinin meyveleri ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Kök ve kök kabuğu

Bitkinin tıbbi olarak kullanılan kısımları ile ilgili olarak, hamile ve emzirme dönemindeki kadınlarda kullanılmaması önerilmiştir (PDR for Herbal Medicines, 2007). Tiroid bezinin aşırı çalıştığı durumlarda berberin taşıyan bitkilerin kullanılmasından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. *Glycyrrhiza* türlerinin berberinin istenen etkilerini ortadan kaldırdığı ve bu nedenle de *Glycyrrhiza* türleri ile birlikte kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (PFAF, 2013).



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda; *Berberis aquifolium* bitkisinin kök ve kök kabuğu kısımlarının kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar bulunduğu, taşıdığı benzilzokinolin alkaloidi yapısındaki “berberin”in doza bağlı toksik etkilerinin olduğu ve bu etkilerin aşırı dozlarda ölüme kadar gidebildiği tespit edilmiştir. Hayvan ve in vitro çalışma sonuçları, berberinin doza bağlı bir şekilde immünotoksositeye, karaciğer toksisitesine, nörotoksositeye ve kardiyotoksositeye neden olma potansiyelini ortaya koymuştur. Berberinin dolaylı olarak ilaç toksisitesine neden olabilecek CYP enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinden bahsedilmektedir. Bu etkileşim, ilaç plazma konsantrasyonunu ve toksisitesini artırabilen dar terapötik indeks ilaçlarla birlikte alınmasında önemlidir. Berberinin kanser hastalarında kullanımının, paklitaksel gibi kemoterapötik maddelerin retansiyonunu düşürebileceği bildirilmiştir. Böbrek nakli olan hastalarda siklosporin ile etkileştiği kayıtlıdır. Böbrek nakli olan hastalara berberin hidroklorür verilmesinin ardından, kanda siklosporin miktarı % 75 oranında artmaktadır. Berberinin varfarin, tiyopental ve tolbutamit maddelerinin protein bağlama yerinden ayrılmasına, kandaki serbest ilaç seviyesinin artmasına, ilaçların aktivitesinin veya toksisitesinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan klinik çalışmalara ve gözlemlenen yan etkilere bakıldığında, berberin içeren bitkiler veya bitkisel preparatların tüketimi ile ilişkilendirilen hipoglisemi riski belirlenmiştir. Ayrıca, klinik verilere dayanarak, hipotansiyon riskinin göz ardı edilemeyeceği sonucuna varılmıştır.

Diğer taraftan, *B. aquifolium*'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının diğer ülkelerdeki gıda olarak kullanım durumuna bakıldığında, ülke listelerinin birçoğunda yer almadığı görülmektedir.

Bitkinin meyvelerinin ise gıda olarak tüketildiği belirlenmiş ve literatürde toksik etkisi olduğuna dair herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Yukarıda özetlenen nedenlerle, bitkinin kök ve kök kabuğu kısımlarının ve bu kısımlardan elde edilen ekstraktlarının, gıdalarda kullanımının güvenilir olmadığı değerlendirilmiş ve Bitki Listesindeki durumunun negatif (N) olarak güncellenmesi; meyve ve meyve ekstraktlarının Bitki Listesindeki durumunun ise pozitif (P) olarak devam etmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

KAYNAKLAR

- ANSES, Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the “safety of use of berberine-containing plants in the composition of food supplements”, 2018. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0095EN.pdf> (Erişim tarihi: 25/10/2024)
- Banu, A., Akilesh Humnekar, E. L., A prospective study to determine the effectiveness of clindamycin (allopathy), *Berberis aquifolium* (oregon grape-homeopathy) and *Azadirachta indica* (neem-ayurvedic) medications against the microorganism causing acne vulgaris, Journal of Basic Medical Science, 2(2), 78-83, 2011.
- Bhardwaj, D., Kaushik, N., Phytochemical and pharmacological studies in genus *Berberis*, Phytochem Rev, 11, 523-542, 2012.
- BMASGK, Bundes Ministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Österreichische Liste essbarer Wildpflanzen und Blüten, https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/Lebensmittel/buch/codex/beschluesse/Empfehlung_Oesterreichische_Liste_essbarer_Wildpflanzen_u_1.pdf (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- BVL, BVL-Report - 8.8, List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities - Category “Plants and plant parts”, Springer, 2014. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/Vorwort_Stofflisten_2_Aufl_2020.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- Chen, X., Mei, X. Y., Ren, Z. M., Chen, S. S., Tong, Y. L., Zhang, C. P., Chen, J., Dai, G. H. Comprehensive insights into berberine's hypoglycemic mechanisms: A focus on ileocecal microbiome in db/db mice. Heliyon, 10(13), 2024.
- 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: 10/10/2024)
- 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: 10/10/2024)
- 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, 2012. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2663> (Erişim tarihi: 10/10/2024)



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

- Kardosova, A., Malovikova, A., Patoprsty, V., Nosalova, G., Matakova, T., Structural characterization and antitussive activity of a glucuronoxylan from *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., Carbohydrate Polymers, 47, 27-33, 2002.
- Kardosova, A., Ebringerova, A., Alfoldi, J., Nosalova, G., Matakova, T., Hribalova, V., Structural features and biological activity of an acidic polysaccharide complex from *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., Carbohydrate Polymers, 57, 165-176, 2004.
- Kheir, M. M., Wang, Y., Hua, L., Hu, J., Li, L., Lei, F., Du, L., Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice, Food and Chemical Toxicology, 48, 1105-1110, 2010.
- Kostalova, D., Kardosova, A., Hajnicka, V., Effect of *Mahonia aquifolium* stem bark crude extract and one of its polysaccharide components on production of IL-8, Fitoterapia, 72, 802-806, 2001.
- Küpeli, E., Koşar, M., Yeşilada, E., Başer, K. H. C., A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish *Berberis* species, Life Sciences, 72(6), 645-657, 2002.
- Linn, Y., Lu, J., Lim, L., Sun, H., Sun, J., Zhou, Y., Ng, H., Berberine-induced haemolysis revisited: Safety of *Rhizoma coptidis* and *Cortex phellodendri* in chronic haematological diseases, Phytotherapy Research, 26, 682-686, 2012.
- 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: 10/10/2024)
- Mahmoudi, M., ZamaniTaghizadeh Rabe, S., Balali-Mood, M., Karimi, G., Memar, B., Rahnama, M., Tabasi, N., Khazaei, M., Riahi-Zanjani, B. Immunotoxicity induced in mice by subacute exposure to berberine. J. Immunotoxicol. 13, 255–262, 2016.
- MASS, 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/JORFTEXT000029254516/2024-12-03/> (Erişim tarihi: 10/10/2024)



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

- MASS, Code de la santé publique, Article D4211-11, 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 https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019377852, 2008. (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- 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: 10/10/2024)
- МНВ, Наредба № 47 от 28 Декември 2004 Г. За Изискванията Към Хранителните Добавки, 2007. <https://www.mh.government.bg/upload/4542/naredba47-ot-2004g-iziskvania-kam-hranitelnite-dobavki.pdf> (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- MHRA, List of herbal ingredients and their reported uses, 2005. <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-pol/documents/websiteresources/con009277.pdf> (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- Mittal, M., Juyal V., Singh, A., Phytochemical, antidiabetic, and cytoprotective properties of *Berberis aristata* DC. root extracts, Pharmaceutical Crops, 3, 64-68, 2012.
- MZ, Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani, Prilog III: Lista dopuštenih biljnih vrsta i gljiva, 2013. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_04_41_777.html (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- Ning, N., Wang, Y. Z., Zou, Z. Y., Zhang, D. Z., Wang, D. Z., Li, X. G. Pharmacological and safety evaluation of fibrous root of rhizomacoptidis. Environ. Toxicol. Pharmacol. 39, 53–69, 2015.
- OGYÉI, Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények, 2018. https://ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazasra_nem_%20javasolt_novenyek_2018.pdf (Erişim tarihi: 10/10/2024)
- Özgül-Yücel, S., Determination of conjugated linolenic acid content of selected oil seeds grown in Turkey, JAOCS, 82(12), 893-897, 2005.
- PDR for Herbal Medicines, 4th ed., Thomson Medical Economics, Montvale NJ, 2007.



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

PFAF, *Mahonia aquifolium* (Pursh.)Nutt., 2024.

<http://www.pfaf.org/user/plant.aspx?latinname=Mahonia+aquifolium> (Erişim tarihi: 10/10/2024)

PKZ, Lista surowców roślinnych do stosowania w suplementach diety, 2013.

http://www.postepyfitoterapii.pl/wp-content/uploads/2014/11/pf_2013_146-156.pdf (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Rackova, L., Majekova, M., Kost'alova, D., Stefek, M., Antiradical and antioxidant activities of alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. Structural aspects, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12, 4709-4715, 2004.

Rad, S. Z. K., Rameshrad, M., & Hosseinzadeh, H. Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. Iranian journal of basic medical sciences, 20(5), 516, 2017.

Schneider, I., Bucar, F., Lipoxygenase inhibitors from natural plant sources, Part 1: Medicinal plants with inhibitory activity on arachidonate 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase/cyclooxygenase, Phytotherapy Research, 19, 81-102, 2005.

Slobodnikova, L., Kostalova, D., Labudova, D., Kotulova, D., Kettmann, V., Antimicrobial activity of *Mahonia aquifolium* crude extract and its major isolated alkaloids, Phytotherapy Research, 18, 674-676, 2004.

SPSCAE, Arrete Royal du 29 Aout 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (M.B. 21.XI.1997), Version consolidée, 2017. <https://www.health.belgium.be/fr/version-consolidee-arrete-royal-du-29-aout-1997> (Erişim tarihi: 10/10/2024)

Tan, Y. Z., Wu, A. C., Tan, B. Y., Wu, J. H., Tang, L. F., Li, J. H., Li, Y. X., Zhang, D. J., Study on the interactions of berberine displace other drug from their plasma proteins binding sites, Chinese Pharmacological Bulletin, 18, 576-578, 2002.

Teeling, C., *Mahonia aquifolium* (Oregongrape) Datasheet, CABI Compendium, 2010. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/10.1079/cabicompendium.32269> (Erişim tarihi: 10/10/2024)

The World Flora Online, 2023. <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000562782> (Erişim tarihi: 10/10/2024)



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

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

Vollekova, A., Kostalova, D., Kettmann, V., Toth, J., Antifungal activity of *Mahonia aquifolium* extract and its major protoberberine alkaloids, *Phytotherapy Research*, 17, 834-837, 2003.

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

Weeds of Australia, Oregon grape - *Berberis aquifolium* Pursh, 2024. [https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/berberis_aquifolium.htm#:~:text=Oregon%20grape%20\(Mahonia%20aquifolium\)%20is,into%20natural%20areas%20by%20birds](https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/berberis_aquifolium.htm#:~:text=Oregon%20grape%20(Mahonia%20aquifolium)%20is,into%20natural%20areas%20by%20birds). (Erişim tarihi: 10/10/2024)

WHO, WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 4, 30-46, 2009.

Wirth, C., Wagner, H., Pharmacologically active phenolic compounds from the bark of *Mahonia aquifolium*, *Phytomedicine*, 4(4), 357-358, 1997.



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

KISALTMALAR

BMASGK	: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (Avusturya Sosyal İşler, Sağlık, Bakım ve Tüketicinin Korunması 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)
LD ₅₀	: Bir canlı popülasyonunun istatistiksel olarak %50'sini öldüren kimyasal maddenin dozu (median lethal dose).
MADR	: Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale (Romanya Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı)
MASS	: Le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé (Fransa Sosyal İşler ve Sağlık Bakanlığı)
MDS	: Ministero della Salute (İtalya Sağlık Bakanlığı)
MHB	: Министерство на здравеопазването (Bulgaristan Sağlık Bakanlığı)
MHRA	: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu)
MS	: Ministerul Sănătății (Romanya Sağlık Bakanlığı)
MZ	: Ministarstvo Zdravlja (Hırvatistan Sağlık Bakanlığı)
OGYÉI	: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés – egészségügy Intézet (Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Enstitüsü)
PKZ	: Polski Komitet Zielarski (Polonya Bitki Komitesi)



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

[*Berberis aquifolium* Pursh'un meyve, kök ve kök kabuğu kısımlarının güvenilirliği]

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 İnfüzyonlar)
VWS	: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Hollanda Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
WFO	: The World Flora Online