



BİLİMSEL GÖRÜŞ

Cassia senna L. ve *Cassia angustifolia* Vahl. Meyve Kısımının 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, *Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* bitkilerinin meyve kısımlarının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* bitkilerinin meyve kısmının laksatif etkisi nedeniyle gıdalarda belirli süre ve belirli miktar kullanılabileceği ayrıca bunları içeren ürünlerde hamileler, emzirenler ve çocuklar için etikette uyarıcı ifadeye yer verilmesi gerektiği tespit edilmiştir.

Diğer taraftan, *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*)'nın diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, meyve kısmının 2 ülkede pozitif, 5 ülkede koşullu pozitif, 6 ülkede negatif olduğu ve 10 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 ikisinde de *C. senna* bitkisi yer almaktadır.

C. angustifolia'nın diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, meyve kısmının 2 ülkede pozitif, 4 ülkede koşullu pozitif, 6 ülkede negatif olduğu ve 11 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 *C. angustifolia* bitkisi yer almaktadır.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* bitkisinin meyve kısımlarının aşağıda belirtilen uyarılar ile pozitif (P) olarak Bitki Listesindeki durumunun güncellenmesi kararı alınmıştır.

• *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* bitkisinin meyve kısımları hazır ambalajlı hale getirilerek tüketiciye sunulmalıdır.

¹ 06/08/2021 tarihindeki Komisyon toplantısında yapılan değerlendirmelere istinaden hazırlanmış ve 06/08/2021 tarihli toplantıda kabul edilmiştir. 07/12/2021 tarihinde ilgi tarafların değerlendirmesi için görüşe açılmış, bu kapsamda komisyona sunulan bilimsel literatürler ve son yapılan bilimsel çalışmalar dikkate alınarak yeniden gözden geçirilmiş ve 21/01/2022 tarihli toplantıda kabul edilmiştir.



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

• *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* meyvelerinin tek başına kullanıldığı ürünlerde,

Bitki meyvelerinin günlük alım miktarında, **toplam antranoitler (sennozit B cinsinden hesaplanmalı) 18 mg'dan fazla olmayacak şekilde tüketilecek günlük miktar belirlenmeli ve günlük tüketim miktarı etiket üzerinde belirtilmelidir.**

• *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* meyvelerini içeren karışım halindeki ürünlerde;

Bitki meyve kısımları ile birlikte ürün bileşiminde antrakinon içeren birkaç bitki yer aldığı ürünün günlük alım miktarında, **toplam antranoitler (sennozit B cinsinden hesaplanmalı) 18 mg'dan fazla olmayacak şekilde tüketilecek günlük miktar belirlenmeli ve günlük tüketim miktarı etiket üzerinde belirtilmelidir.**

Ayrıca bu bitkiyi içeren gıdanın etiketinde aşağıdaki uyarılar yer almalıdır.

-“Hamileler, emzirenler ve 12 yaş altı çocuklar tarafından kullanılmamalıdır.”

-“15 günden fazla kullanılmamalıdır.”

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2022

ANAHTAR KELİMELER

Cassia senna, *Cassia acutifolia*, *Cassia angustifolia*, meyve, bitki listesi.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İÇİNDEKİLER	3
KONUNUN GEÇMİŞİ.....	4
GÖREV TANIMI.....	4
DEĞERLENDİRME	5
1. Bitkilerin Tanımlanması	5
2. Bitkilerin Meyve Kısmının Kimyasal Yapısı:.....	5
3. Bitkilerin Meyve Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler	6
4. Bitkilerin Meyve Kısmının Etkileri ile İlgili Bilgiler	6
5. Bitkilerin Meyve Kısmının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler.....	7
6. Bitkilerin Meyve Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler	8
7. Etkileşim Bilgileri	13
8. Bitkilerin Meyve Kısmının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu	13
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	23
KAYNAKLAR	24
KISALTMALAR	30



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

KONUNUN GEÇMİŞİ

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

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

Bitki Listesinde yer alan bitkilerden olan *Cassia angustifolia*'nın meyve kısmı ilk yayımlanan listede yer almıştır.

GÖREV TANIMI

Bitki Listesinin yeniden gözden geçirilmesi kapsamında *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* bitkisi meyve kısmının güvenilirlik değerlendirmesinin, güncel bilimsel çalışmalar ışığında yapılması ve yapılan değerlendirmeye göre bitkinin listedeki durumunun güncellenmesi.



DEĞERLENDİRME

1. Bitkilerin Tanımlanması

Familyası: Fabaceae

Bilimsel (Latince) adı: *Cassia senna* L.

Sinonimleri: *Cassia acutifolia* Delile, *Senna alexandrina* Mill. (The Plant List, 2021)

Türkçe adı: Sinameki, İskenderiye sinamekisi

İngilizce adı: Senna, Alexandrian senna, Khartoum senna

Kullanılan kısımları: Meyve

Bilimsel (Latince) adı: *Cassia angustifolia* Vahl.

Sinonimleri: *Cassia senna* L., *Senna alexandrina* Mill. (The Plant List, 2021)

Türkçe adı: Sinameki, Tinnevelly sinamekisi, Hindistan sinamekisi

İngilizce adı: Senna, Tinnevelly senna, Indian senna

Kullanılan kısımları: Meyve

Kullanılan kısımların elde edilme yöntemleri ve kullanım şekli:

Kurutulmuş meyveler

2. Bitkilerin Meyve Kısmının Kimyasal Yapısı:

Meyvelerin bileşimindeki sennozit miktarı Hindistan sinamekisinde %1.2-2.5; İskenderiye sinamekisinde ise %2.5-4.5'tur. Serbest antrasenler olarak rein (%0.05-0.10) ile bunun yanında az miktarda krizofanol ve aloe-emodin bulunur. Glikozit olarak sennozit A, B, C ve D, palmidin A, aloe-emodin-diantron-diglikozit, rein-antron-8-glikozit, rein-8-diglikozit, aloe-emodin-8-glikozit, aloe-emodin-antron-diglikozit taşır. Ayrıca sennozit A ve B'den daha aktif 2 şeker fazla taşıyan glikosennozit A ve B adlı primer glikozitler bulunmuştur. Yapıları aşağıdaki gibidir:

Sennozit A ve B → Sennidin A ve B + 2 mol glikoz

Sennozit C ve D → Rein ve aloe-emodin+ glikoz (Samuelsson and Bohlin, 2015).

Avrupa Farmakopesine göre (EP, 2019):

Cassia senna meyvesi: Kurutulmuş meyve. Sennozit B cinsinden hesaplanmış hidroksiantrasen türevleri en az %3.4 olmalıdır.

Cassia angustifolia meyvesi: Kurutulmuş meyve. Sennozit B cinsinden hesaplanmış hidroksiantrasen türevleri en az %2.2 olmalıdır.



3. Bitkilerin Meyve Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

Meyveler kalın bağırsak üzerinde etkili, kuvvetli müshildir. Doğrudan gıda olarak kullanılmazlar, infüzyonları kullanılmaktadır (Baytop, 2021).

Kronik olmayan kabızlıklarda: 12 yaşın üzerindeki ergenler, yetişkinler, yaşlılarda; Tek doz: sennozit B cinsinden hesaplanan 10 – 30 mg'a eşdeğer hidroksiantrasen türevlerini (fotometrik yöntem) taşıyan bitkisel materyal günde bir kez geceleri kullanılır. Doğru doz yumuşak dışkılamayı rahatça sağlayacak en küçük dozdur. 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir. Farmasötik formlarında daha düşük değerlere izin verilmelidir. 1 haftadan fazla kullanılmamalıdır. Genellikle bir hafta içinde en fazla iki ila üç kez almak yeterlidir.

Bağırsak hazırlığı gerektiren klinik prosedürlere önce bağırsak temizliği için: 12 yaşın üzerindeki ergenler, yetişkinler, yaşlılarda; Tek doz: sennozit B cinsinden hesaplanan 150 mg'a eşdeğer hidroksiantrasen türevlerini (fotometrik yöntem) taşıyan bitkisel materyal günde bir kez, klinik prosedürden önceki gün öğleden sonra kullanılmalıdır. 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir (EMA, 2018).

Sennozit B'ye maruz kalmanın günde 0.35 mg/kg vücut ağırlığına kadar olduğu tahmin edilmiştir, 70 kg'lık bir yetişkin için günde 24.83 mg/kişidir. Gıda takviyelerinden hidroksiantrasen türevlerinin takviye edici gıdalar için günlük alım miktarları sennozit B için 2.25 ila 24.83 mg/gün, rein için 1,95 ila 78,8 mg/gün'dür (EFSA, 2017).

4. Bitkilerin Meyve Kısmının Etkileri ile İlgili Bilgiler

Etki Mekanizmaları

Kaynak taramalarında hidroksiantrasen türevlerinin ve antranoit laksatiflerin metabolizmasını ve farmakokinetiğini açıklayan birkaç *in vivo* çalışmaya rastlanmaktadır. Glikozidik hidroksiantrasen türevlerinin, mide-bağırsak (GI) sisteminde ilgili antronlarına (aglikonantronları) hidrolize oluncaya kadar bozulmadan kaldıkları gösterilmiştir.

Aglikon hidroksiantrasenler, bozulmadan emilebilirler, ancak sistemik dolaşımda sadece rein bulunur. GI sistemde, hidroksiantrasenler mikrobiyota tarafından antronlara indirgenebilir.

Emilimden sonra, aloe-emodin gibi hidroksiantrasenler hızla ve tamamen reine oksitlenir. Bağırsak epitelinde ve karaciğerde emilen aglikon hidroksiantrasenler, safra veya idrarla atılan karşılık gelen glikuronitlere ve sülfatlara konjuge edilir (EFSA, 2017).

Glikozidik sennozitler emilmez, sadece kalın bağırsak bakterilerinin β -glikozidaz enzimi ile sennidinlere hidroliz olurlar. Sennidinler de yine bakteriler tarafından aktif metabolite (reinantron) dönüştürülür. Aglikonlar üst bağırsakta emilir ve karaciğerde glikuronidasyona uğrar. Sennozitlerin ve bilinen metabolitlerinin atılımı %92.8 feçes yoluylaadır. Deneysel hayvan çalışmalarında, oral olarak uygulanan sennozit antranoit dozlarının %6 kadarı idrar ve feçeste bozulmamış olarak bulunabilir (EMA, 2008a,b).



Absorpsiyon

Senna preparatlarının müshil etkilerini esas olarak bağırsakta oluşan metabolitleri olan reinantron meydana getirir. Bununla birlikte, diantronların biyoyararlanımı olup olmadığı ve biyolojik olarak kullanılabilir olup olmadığını belirlemek için; İnsan bağırsak mukoza bariyerinin bir *in vitro* modeli olarak Caco-2 insan kolon hücre hattı kullanılmış, diantronların biyoyararlanımı apikalden bazolaterale (emici) ve bazolateralden apikal (salgılayıcı) yöne incelenmiştir (Waltenberger ve ark., 2008).

Elde edilen verilerden, sennosit A ve B'nin yanı sıra bunların aglikonları sennidin A ve B, konsantrasyona bağlı bir şekilde Caco-2 tek tabakaları boyunca zamanla orantılı olarak doğrusal taşındıkları belirlenmiştir. Müshil etkilerinin metabolitlerle açıklanabileceği bir kez daha gösterilmiştir (Waltenberger ve ark., 2008).

Metabolizma

Sennozitlerin insan bağırsak bakterileri tarafından metabolizması üzerine yapılan çalışmalar sırasında, sennozitlerin ve sennidinlerin indirgenmesinde rol alan bir enzim orijinal olarak *Peptostreptococcus intermedius*'tan izole edilmiştir. Bu enzim, NADH'den (Nikotinamid Adenin Dinükleotit) FAD'a (Flavin Adenin Dinükleotit), FMN'ye (Flavin Mononükleotit) veya benzil viologen'e elektron transferini katalize etmiş; enzimatik olmayan yolla sennozitleri ve sennidinleri sırasıyla 8-glikozit-rein antronuna ve reinantronuna indirgemıştır (Hattori ve ark., 1988).

Anaerobik bir bakteri olan ve insan gaitasından izole edilen *Bifidobacterium* sp. SEN sennozitlerin O-glikozitini hidrolize etmiş, sennozit B'yi, sennidin-8-monoglikozit yoluyla sennidin B'ye, PYF (modifiye pepton-maya ekstresi-fruktoz) ortamında adım adım hidrolize etmiş, ancak GAM broth (Gifu Anaerobic Medium Broth) içinde hidrolize etmemiştir. D-glikozun PYF ortamına eklenmesi kültürde hidrolize edici aktivitenin kaybına neden olmuş, ancak D-fruktoz ilavesi aktiviteyi etkilememiştir. Bu bakterinin *P. intermedius* ile birlikte kültürü, besi yerinde reinantronunun hızlı birikmesine yol açmıştır. Benzer şekilde bir bakteri, *Eubacterium* sp. BAR barbaloinin C-glikozilini parçalayabilen, insan gaitasından izole edilmiştir. Bu bakteri barbaloin içeren PYF ortamında gelişmiş ve C-glikozili parçalayan enzim(ler) üretmiştir. Enzimlerin indüksiyonu, D-glikoz varlığında tamamen inhibe edilmiştir. Nojirimisin, barbaloin tarafından yol açılan enzim aktivitesini inhibe etmiş, ancak D-glikoz varlığında bakteriyel büyümeyi inhibe etmemiştir (Hattori ve ark., 1993)

5. Bitkilerin Meyve Kısmının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler

Hidroksiantrasen türevlerinin bağırsak fonksiyonlarını iyileştirdiği bilinmekte ve onaylanmaktadır, ancak uzun süreli kullanımları önerilmemektedir. Elektrolit dengesizliği tehlikesi, bağırsak fonksiyonunun bozulması ve laksatiflere bağımlılık gibi potansiyel riskler nedeniyle yüksek dozlarda kullanım ve tüketim risklidir (EFSA, 2017).



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

Sıçanların, **6 ay boyunca sennozitler (haftada 6 x 10, 6 x 40 veya 2 x 30 mg/kg)** veya dantron (haftada 6 x 500 mg/kg) ile tedavi edildiği araştırmada, tedaviden sonraki ilk 10 saat boyunca dışkı ıslak ağırlığı ile müshil etkisi ölçülmüş, daha yüksek sennozit dozlarıyla (günlük veya aralıklı olarak) etkinin 3 ila 4 kat ve dantron ile 1 ila 3 kat arttığı belirlenmiştir. Düşük sennozit dozunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. gün (2 kat) dışında ölçülebilir bir etkisi olmadığı görülmüş, ortalama fekal su içeriği, yüksek sennozit dozları ile tedavi edilen sıçanlarda %53'ten (kontroller) %66-79'a ve dantron ile tedavi edilen sıçanlarda 57 (1. gün) -69'a yükselmiş, ince bağırsak ve kolondaki serum aldosteron seviyeleri ve mukozal Na⁺-K⁺-ATPase aktiviteleri tedavi ile değişmemiştir. 6 ay boyunca kronik ishale rağmen sennozitler veya dantron'a bağlı alışkanlık veya sekonder hiperaldosteronizm belirtisi görülmemiştir (Leng-Pescklow ve ark., 1993).

6 ay boyunca günde 10 veya 40 mg sennozit/kg vücut ağırlığı, haftada iki kez 30 mg sennozit/kg veya günde 500 mg dantron/kg ile kronik olarak ön tedavi edilen sıçanların kolonik motilitesi *ex vivo* preparasyonlarda değerlendirilmiştir. Son ilaç veya plasebo uygulamasından 48 saat sonra kolon kasılmalarının kaydedilmesi, kolonun çıkan, enine ve azalan kısımları arasında ve ayrıca karşılık gelen dairesel veya uzunlamasına yönlendirilmiş segmentler arasında çarpıcı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Tedavi, inen kolonda spontan motilitede bir miktar azalma dışında, kolonun çeşitli kısımlarındaki motiliteyi etkilememiştir. Elektrik stimülasyonuna ve asetilkoline yanıt, çoğu segmentte tedaviden bağımsız iken, ancak sırasıyla çıkan kolonda ve inen kolonda yüksek günlük sennozit dozu ve dantron tarafından maksimum kasılmada bir azalma görülmüştür. Sennozitlerin aktif bir metaboliti olan reine duyarlılık, tüm gruplarda benzer gelişmiştir. Bu nedenle, “antranoitlerle kronik tedavi, anormal motilite paterni göstermez, ancak yüksek dozların son uygulamasından 48 saat sonra farmakolojik aktivite gösterir” sonucuna varılmıştır (Odenthal ve ark., 1993).

6. Bitkilerin Meyve Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler

Hidroksiantrazen türevleri, aksini gösteren spesifik veriler olmadıkça genotoksik ve kanserojen olarak kabul edilmelidir. Hidroksiantrazen türevleri içeren aloe-emodin, emodin, dantron ve aloe ekstralarının gıdalarda kullanımının sağlık üzerindeki ciddi zararlı etkileri bulunmaktadır. Gıdalar içinde yer alan hidroksiantrazen türevlerinin günlük alım miktarının, insan sağlığı için endişe yaratmayacak şekilde belirlenemeyeceği göz önünde bulundurularak, bu tür bitkisel ürünler yasaklanmalıdır (EU, 2021/468).

Kronik toksisite

Sprague–Dawley sıçanlara (50/her bir grup) 0, 5, 15 veya 25 mg/kg vücut ağırlığı gün senna ekstresi 104 hafta boyunca içme sularına katılarak verilmiştir (USP florimetrik yöntemle göre %94.7 sennozitler, ters faz YBSK ve UV dedeksiyon ile %35.7 total sennozitler ve %5.1 diğer antranoitler) olarak belirlenmiş. Kontrol ve yüksek doz grubu arasında neoplastik lezyon insidansında bir artış görülmemiştir. Safleştirilmiş sinameki ekstresine uzun süreli maruz kalma ile böbrek, adrenal, karaciğer veya GI sisteminde tümör gelişimi arasında herhangi bir



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

ilişki belirlenmemiştir. Sıçanlarda orta derecede müshil etki ile ilişkilendirilen yüksek doz, önerilen klinik dozun 20-25 katıydı (Lyden-Sokolowski ve ark., 1993).

Sprague–Dawley sıçanlara (çalışma başlangıcında erkekler için vücut ağırlığı 145-218 g ve dişiler için 120-165 g vücut ağırlığı grup başına 60/cinsiyet) 0, 25, 100 veya 300 mg sinameki preparatı/kg canlı ağırlık 104 hafta boyunca uygulandı. Senna meyve preparatları, (%1.829 A-D sennozidler, %1.596 potansiyel rein, %0.111 potansiyel aloe-emodin, toplam emodin %0.014'ü ve toplam krisofanolün %0.004'ü potansiyel hidroksiantrakonların toplamı %1.725 içeren) toz halindeki Tinnevelly sinameki kapsüllerinden oluşuyordu. Değerlendirmeler klinik kimya, hematoloji, tam histoloji (kontrol ve yüksek doz grupları; ayrıca düşük ve orta doz: bağırsak yolu, adrenaller, karaciğer, böbrekler, beyin ve büyük lezyonlar) ve toksikokinetiği içermiştir. Tedaviyle ilgili birincil klinik gözlem, 300 mg/kg/gün'de görülen mukoit dışkıydı. Kontrollerle karşılaştırıldığında, 300 mg/kg/gün uygulanan hayvanların vücut ağırlıklarında hafif azalma, su tüketiminde artış ve serum elektrolitlerinde (potasyum ve klorür artışları) ve idrarda (sodyum, potasyum ve klorür). Elektrolitlerdeki değişiklikler büyük olasılıkla senna'nın müshil etkisine fizyolojik adaptasyonlardır. Otopside, tedavi edilen tüm gruplardaki hayvanlarda, böbreklerde koyu renk değişikliği gözlemlendi. Tedavi edilen tüm gruplardan hayvanların böbreklerinde histolojik değişiklikler görüldü ve bunlar hafif ila orta derecede tübüler bazofili ve tübüler pigment birikintilerini içeriyordu. Ek olarak, tedavi edilen tüm gruplar için kolon ve çekumda minimal ve hafif hiperplazi belirgindi. Bu histolojik değişiklikler, klinik kimya ve idrar parametrelerinin değerlendirilmesinde görülen değişikliklerle birlikte incelenmiştir. Bu değişikliklerin, önceki 13 haftalık sinameki/sıçan çalışmasında, tersine çevrilebilir olduğu gösterilmiştir. İncelenen organların hiçbirinde tedaviye bağlı neoplastik değişiklikler görülmemiştir. Bu verilere dayanarak, Sprague-Dawley sıçanlarında 300 mg/kg/gün'e kadar dozlarda 2 yıl boyunca günlük uygulamadan sonra bile sinamekinin kanserojen olmadığı sonucuna varılmıştır (Mitchell ve ark., 2006).

Erkek Wistar sıçanlarından oluşan dokuz gruba (çalışmanın başlangıcında vücut ağırlığı 120-140 g olan) aşağıdaki tedavi uygulanmıştır:

grup 1 (N = 10) kontrol;

grup 2 (N = 20) 15 mg azoksimetan (AOM)/kg va;

grup 3 (N = 10) sonda ile yaklaşık %50 sennoside B (SE) içeren *Cassiaangustifolia* meyve ekstresi'(SE)nden 10 mg/kg va;

grup 4 (N = 10) 100 mg SE/kg va;

grup 5 (N = 10) 15 mg AOM/kg va ve 10 mg SE/kg va;

grup 6 (N = 10) 15 mg AOM/kg va ve 100 mg SE/kg va;

grup 7 (N = 10) 15 mg AOM/kg va;



grup 8 (N = 10) 10 mg SE/kg va;

grup 9 (N = 10) 15 mg AOM/kg va ve 10 mg SE/kg va.

Yazarlara göre, sonuçlar SE'nin kolonda ACF (anormal kript o odakları)'ye neden olmadığını ve herhangi bir dozda tümörü teşvik edici bir etkiye sahip olmadığını, bunun laksasyona neden olduğunu ve ishale neden olan bir dozda SE'nin sıçanlarda AOM ile oluşturulan kolonik tümör sayısını artırdığını göstermiştir (Mascolo ve ark., 1999).

Subkronik toksitite

Senna'nın potansiyel toksik etkilerini belirlemek için, C57BL/6N faresinde 5 haftalık bir doz aralığı bulma çalışması ve C3B6'da 40 haftalık bir toksikoloji ve karsinogenez çalışması yapılmıştır. Çalışma 129F1 Trp53(tm1Brd) N12 haploinsufficient (p53(+/-)) faresinde gerçekleştirilmiştir. Beş haftalık çalışmada, C57BL/6N fareleri yemlerine 10.000 ppm'ye kadar eklenmiş, 5.000 veya 10.000 ppm'e maruz kalan her iki cinsten çekum ve kolonun epitel hiperplazisi insidansında artış gözlenmiştir. Bu bağırsak lezyonlarının, ölüme neden olacak kadar şiddetli olmadığı düşünülerek, p53(+/-) fare 40 haftalık çalışmasında, 10.000 ppm'lik yüksek doz seçilmiş, her iki cinsten 10.000 ppm'de kolon ve çekum epitel hiperplazisi insidansında önemli artışlar gözlenmiş ve kolon hiperplazisi insidansı dişilerde 3.000 ppm'de önemli ölçüde artmıştır. Ancak p53(+/-) farede neoplastik bir değişikliğe neden olmamıştır (Surh ve ark., 2013).

Erkek ve dişi C57BL/6NTac fare grupları (grup başına N = 5/cinsiyet, başlangıçta 6-7 haftalık) bazal diyetle 0, 625, 1250, 2500, 5000 veya 10000 mg sinameki/kg diyet 29 gün uygulanmıştır (erkeklerde günde 0, 115, 245, 490, 975 ve 2.075 mg/kg canlı ağırlık ve dişilerde 0, 160, 310, 625, 1.190 ve 2.570 mg/kg canlı ağırlık). Kullanılan senna'nın aktif bileşenlerinin içeriği şu şekildedir: %0.7 (a/a) sennozit A, %1.3 sennozit B, %0.06 sennidin A ve %0.03 sennidin B. Tüm fareler, planlanan sonlandırmaya kadar hayatta kalmış, tedaviye bağlı hiçbir belirgin klinik semptom bildirilmemiştir. Epitel hiperplazisi, tedavi edilen tüm erkek gruplarının çekum ve kolonunda ve günde 625 mg sinameki/kg canlı ağırlık veya daha yüksek doz alan dişilerin çekum, kolon ve rektumunda kaydedilmiştir (Surh ve ark., 2013).

Genotoksisite

Hidroksiantrasen türevlerinin genotoksisitesi, çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışmada değerlendirilmiştir. Mevcut çalışmalar esas olarak emodin, aloe-emodin, rein ve sennozitler ve daha az olarak da *Aloe vera*, *Folia Senna* ve *Fructus Sennae* ekstrelerine odaklanmıştır. Dantron ve krizofanol ile ilgili sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur (EFSA, 2017).

Epidemiyolojik veriler hidroksiantrasen türevleri içeren müshillerin kolorektal kanser riskini artırdığını göstermektedir. Mevcut verilere göre, hidroksiantrasenler, emodin, aloe-emodin ve dantron'un *in vitro* olarak genotoksik olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, aloe-emodin farelerde genotoksik olduğu görülmüştür (EFSA, 2017).



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

Sinameki ekstreleri *Salmonella typhimurium* TA98 suşunda S9 metabolizması varlığında ve TA1537 ve TA98 suşlarında S9 metabolizmasının yokluğunda mutajenik etki göstermiştir. Ayrıca, *Bacillus subtilis*'te DNA hasarına neden olunmuş ve S9'un yokluğunda Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücrelerinde kromozomal anormallikleri doza bağlı olarak neden olmuştur (EFSA, 2017).

Kemirgen kemik iliği mikronükleus testleri, fetal melanoblastlarda fare somatik mutasyon testi (Fare Noktası Testi), sıçan kemik iliği kromozomu sapma testleri ve sıçanda *in vivo/in vitro* UDS (Urine Drug test) testini içeren birkaç *in vivo* genotoksisite çalışması mevcuttur. Sonuçlar, test edilen sinameki, sinameki meyve ekstreleri, sennozidler ve 1,8-dihidroksiantrakınonların genotoksisitesinin olmadığını göstermiştir. Ancak Panel, tüm bu çalışmalarda hedef hücrelerde hiçbir toksisite kanıtının görülmediğini ve bu da hedef dokuların test bileşiklerine yeterince maruz kalmamış olabileceğini belirlemiştir. Bu varsayım, sıçanlarda aloe-emodin düşük absorpsiyonunu ve bir dizi *in vitro* ve *in vivo* tahlilde önemli bir genotoksik aktiviteye sahip olmayan bir antranoit olan reine hızlı bir metabolizmayı gösteren bir *in vivo* çalışmanın sonuçlarıyla doğrulanmıştır (EFSA, 2017)

Sennozidler

Heidemann ve ark. (1993), sennozidler (% 75.0–82.2 sennozid A + B ve %3.7–4.3 sennozid C + D) sitotoksik düzeye kadar denemişler, hem S9 metabolizmasının yokluğunda hem de varlığında CHO hücrelerinde, bakteriyel ters mutasyon testinde (Ames testi) ve memeli hücresi TK+/- mutasyon testinde sennozidler gen mutasyonunu neden olmadığını göstermişlerdir (EFSA, 2017).

Senna ekstreleri

Morimoto ve ark. (1982), sinameki (*Cassia angustifolia* Vahl) su veya metanol ekstrelerini, bir bakteriyel ters mutasyon testinde (Ames testi) genotoksisiteleri açısından değerlendirmiştir. Senna metanol ekstresinin *Bacillus subtilis* [rec-assay (DNA repair test)] DNA hasarına neden olduğunu ve S9 metabolizması varlığında *Salmonella typhimurium*TA98 suşunda mutajenik etkili olduğu belirlenmiştir (EFSA, 2017).

Genel olarak kabul gören *in vivo* fare mikronükleus testi (MNT) ile sinameki meyve ekstresinin genotoksik aktivitesi araştırılmış, genotoksisite belirlenmemiştir. Diğer negatif sonuçlu *in vivo* genotoksisite çalışmaları ile birlikte antranoitlerin, şu ana kadar kullananlarda da genotoksik risk gösteren hiçbir belirti olmadığı sonucuna varılabilir (Menges ve ark., 1999).

Rein

Heidemann ve ark. (1993)'nın elde ettiği sonuçlar rein'in S9 metabolizmasının varlığı ve yokluğunda Çin Hamster Over (CHO) hücreleri, bakteriyel ters mutasyon testi (Ames testi) ve fare lenfoma L5178Y hücrelerinin kullanıldığı memeli hücresi TK+/- mutasyon memeli hücresi testi hiçbirinde genotoksik etkili olmadığını göstermiştir (EFSA, 2017).



Chen ve ark. (2010) ilk çalışmalarında, emodin, aloe-emodin ve reinin, SCC-4 insan dil kanseri hücrelerinde hücre döngüsü durması ve apoptoz dâhil sitotoksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada incelenen tüm bileşiklerin SCC-4 hücrelerinde **DNA hasarına** yol açtığı ve bu etkilerin doza bağımlı olduğu, ancak emodinun aloe-emodin veya reinden daha güçlü olduğu belirlenmiştir.

Antikanser Etki ile İlgili Araştırmalar

C. angustifolia meyvesi su, metanol, etanol, aseton ve etil asetat ekstralarının antikanser etkileri için ilk kez için sitotoksik çalışmalar Hep2, HeLa, MCF-7 ve normal HCEC hücre hatlarına karşı MTT kolorimetrik yöntem ile araştırılmıştır. Sadece etanol ekstresi 7.28 µg/µL IC₅₀ değerine sahip Hep2 hücrelerinde %28 ölüm antikanser aktivite göstermiştir. Metanol ekstresinin IC₅₀ değerinin HeLa hücrelerine karşı 5,45 µg/µL, MCF-7 hücrelerine karşı ise 4 µg/µL olduğu belirlenmiştir (Ahmed, ve ark., 2016).

C. angustifolia meyve metanol ve etanol ekstralarının, kanserli hücelere karşı seçici olup olmadığını yanıtlamak için normal hücre hattına karşı sitotoksikite açısından ayrıca incelenmiştir. Bunun için normal HCEC hücreleri, farklı konsantrasyonlarda metanol ve etanol ekstraları (100, 150, 200 ve 250 µg/µL) ile inkübe edilmiştir. Veriler, HCEC hücrelerinin metanol ve etanol ekstralarına maruz kalmaktan etkilenmediğini göstermiştir (Ahmed, ve ark., 2016).

Rein

Rein, 6.25 mg/mL konsantrasyonda insan kolon kanseri (COLO 320 DM) hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermiş ve apoptozu uyarmıştır (Duraipandiyar ve ark., 2012).

Rein birikimi, MC (melanosiskoli) oluşumu dâhil olmak üzere kolonik toksisitelere katkıda bulunabilecek hücre apoptozunu ve otofajiye neden olabilir. Hücre kültürü deneyleri, rein tarafından yol açılan apoptoz ve otofajinin, raven antrakininonlarının kronik toksisitesinin olası mekanizması olduğunu düşündürmüştür (Cheng ve ark., 2020).

Rein potansiyel bir kanser tedavi bileşiğidir. Rein, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve apoptozu, yayılma ve göçünü, özellikle rein tarafından neden olunan içsel ve dışsal apoptoz yollarını düzenleyerek birçok kanser hücrelerini kontrol edebilir. NF-κB yolunda iyi bir inhibitör, Ras/Raf/MEK (MAPK)/ERK ve PTEN/PI3K/AKT/mTOR yolları, ERK, PI3K ve AKT, kanserde sıklıkla düzensiz olan, kanser hücrelerinin aktivasyonu, çoğalması, yayılma ve göçü ile ilgili birçok kanserin gelişimini kontrol eder (Wu ve ark., 2017).

Rein, STAT3 yolunu inhibe ederek NSCLC' (non-small-cellungcancer) ye karşı güçlü etkinlik göstermiştir. Rein'in NSCLC tedavisi için yeni bir antitümör olarak kullanım için umut verici bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Yang ve ark., 2019).

Rein insanlarda açığlıkuronide metabolize olur, açığlıkuronid kimyasal olarak reaktif ve sitotoksiktir. Laboratuvar hayvanları ve insanlar arasında rein metabolik aktivasyonunda



önemli tür farklılıkları vardır. Rein içeren ürünlerin neden olduğu toksisite mekanizması açilglukuronidinin mekanizmasından kaynaklanıyor olabilir (Yuan ve ark., 2016).

Kolorektal kanser (CRC), dünya çapında en yaygın dördüncü kanser ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir. Rein, çeşitli kanserlerde güçlü antikanser aktivitesi sergileyen doğal bir antrakinondur. Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, rein'in doğrudan mTOR'a bağlanarak ve mTOR sinyal yolunu inhibe ederek CRC hücrelerinin büyümesini, göçünü ve yayılımını önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Rein, ubikuitin-proteazom yolu yoluyla mTOR bozunmasını desteklemiş, ayrıca, rein, belirgin bir toksisite olmaksızın bir ksenograft fare modelinde tümör büyümesini önemli ölçüde bastırmıştır. Sonuçlar, rein'in, CRC'nin önlenmesi ve tedavisi için yararlı olabilecek umut verici bir antikanser bileşik olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 2021).

7. Etkileşim Bilgileri

Kalp yetmezliği olan hastalarda vaka kontrol araştırmaları sonuçlarına göre sennozidler ve digoksinin birlikte kullanımının, orta düzeyde bir digoksin toksisitesi riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sennozid ortalama günlük dozunun 24 mg ve üstünde olduğu belirtilmektedir (Wang ve ark., 2011).

8. Bitkilerin Meyve Kısmının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2012 yılında yayımlanan “*Gıda veya takviye edici gıdalarda kullanıldığında insan sağlığı endişesi doğurması muhtemel maddeleri doğal olarak içerdii bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel veri tabanında, Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu veri tabanında yer alan listede, *Cassia acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (EFSA, 2016).

Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği (THIE) tarafından yayımlanan “Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi”nde, *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (THIE, 2020).

C. acutifolia meyve kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 1’de verilmiştir. Gıda olarak kullanım konusunda bilgi veren bitki listelerinin bulunduğu ülkelere bakıldığında, meyve kısmının 2 ülkede pozitif, 5 ülkede koşullu pozitif, 6 ülkede negatif olduğu ve 10 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 ikisinde de *C. acutifolia* bitkisi yer almaktadır.

C. angustifolia meyve kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 2’de verilmiştir. Gıda olarak kullanım konusunda bilgi veren bitki listelerinin bulunduğu ülkelere bakıldığında meyve kısmının 2 ülkede pozitif, 4 ülkede koşullu pozitif, 6



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

ülkede negatif olduğu ve 11 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Ayrıca değerlendirmeye alınan ülkelerin 2'sinde ise bitkilerin gıda olarak kullanımını hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerin birinde *C. angustifolia* bitkisi yer almaktadır.



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

Tablo 1. *Cassia acutifolia* meyve kısmının 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	Litvanya ¹⁹	Macaristan ²⁰	Norveç ²¹	Polonya ²²	Romanya ²³	Rusya ²⁴	Slovenya ²⁵
	T	T	M	M	M	T	Mt	Tt	M/Mt	M	M	T	T	T	M	M/T	T	M	M	T	M	T	M	M	M
Meyve	N	N	P*	YA	YA	P*	LY	LY	P*	P*	YA	N	P*	YA	N	P	N	YA	YA	YA	YA	YA	P	YA	N

M (Mevzuat): Mevzuat olarak yayımlanmıştır.

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

T (Tavsiye): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır.

Tt (Tavsiye-tıbbi kullanım): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımını 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 17'den itibaren verilmiştir.



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

Tablo 2. *Cassia angustifolia* meyve kısmının 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	Litvanya ¹⁹	Macaristan ²⁰	Norveç ²¹	Polonya ²²	Romanya ²³	Rusya ²⁴	Slovenya ²⁵	
	T	T	M	M	M	T	Mt	Tt	M/Mt	M	M	T	T	T	M	M/T	T	M	M	T	M	T	M	M	M	
Meyve	N	N	P*	YA	YA	P*	LY	LY	P*	YA	YA	N	P*	YA	YA	P	N	YA	YA	YA	YA	N	YA	P	YA	N

M (Mevzuat): Mevzuat olarak yayımlanmıştır.

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

T (Tavsiye): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır.

Tt (Tavsiye-tıbbi kullanım): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımını 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 17'den itibaren verilmiştir.



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

¹ Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi tarafından “*Yetkili Federal Hükümet ve Federal Eyalet Otoritelerinin Maddeler Listesi: ‘Bitkiler ve Bitki Kısımları’ Kategorisi*” başlıklı bir doküman yayımlanmıştır. Bu doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda yer alan bitki listesinde *C. senna* L. (Sin.: *C. acutifolia* DEL., *Senna acutifolia* LINK) ile *Cassia angustifolia* VAHL. (Sin.: *Cassia lanceolata* WIGHT et ARN., *Senna alexandrina* MILL., *Senna angustifolia* BATKA) yaprak ve meyve kısmı "tıbbi ürün" sınıfına dâhil edilmiş olup aynı zamanda Liste-A (Gıdada kullanımı tavsiye edilmeyen maddeler) grubunda yer almaktadır. Bitkide bulunan antranoitlerin kritik bileşen olduğu bildirilmiştir. Ayrıca elektrolit kaybına (özellikle potasyum), kas zayıflığı ve kardiyak disfonksiyon, albüminüri, hematüri, psödomelanoz koli, felçten kaynaklanan kolonik eylemsizliğin şiddetlenmesi (müshil bağımlılığı gelişimi), potasyum kaybına bağlı bağırsak kaslarında azalma, kontrendikasyonlar ve bildirilen etkileşimler, rahim kaslarının uyarılması nedeniyle bağırsak sinirlerinde hasar, hamile kadınlarda düşük riskine neden olabileceği bildirilmektedir (BVL, 2016).

² Avusturya Federal Çalışma, Sosyal İşler, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Bakanlığı tarafından yayımlanan doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda gıdalara yönelik olarak "Pozitif Liste" ve "Negatif Liste" olmak üzere iki ayrı bitki listesi bulunmaktadır. Ayrıca "Çay ve Çay Benzeri Ürünler" ile ilgili başka bir doküman daha bulunmakta olup "Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olan Ek-1 Listesi" ile "Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olmayan Ek-2 Listesi" yer almaktadır. *C. senna* L. (Sin.: *C. acutifolia* Delile, *C. angustifolia* Vahl) bitkisi "Çay ve benzeri ürünlerde kullanımı uygun olmayan Ek-2 Listesi"nde yer almakta olup kullanılan kısmının yaprak ve meyve olduğu belirtilmektedir. Bitkide bulunan antrasen türevlerinin kritik bileşikler olduğu bildirilmiştir (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 Kullanılmayan Tehlikeli Bitkiler Listesi (Liste 1)*, *Yenilebilir Mantarlar Listesi (Liste 2)* ve *Bildirimi Zorunlu Olan Dozu Belirlenmiş Bitkiler Listesi (Liste 3)*. Liste 3, takviye edici gıdalarda kullanılabilen bitkileri içermektedir. *C. senna* bitkisi Liste-3'de "*Senna alexandrina* Mill." şeklinde yer almakta olup bitkinin sinonim isimleri olarak "*C. acutifolia* Delile, *C. alexandrina* (Garsault) Thell., *Cassia angustifolia* M.Vahl, *C. senna* L., *S. acutifolia* (Delile) Batka, *Senna alexandrina* Garsault, *Senna angustifolia* (Vahl) Batka." belirtilmiştir. Söz konusu listede, bitkinin kullanımına izin verilen kısmının yaprak ve meyve olduğu belirtilmiştir. **Yapılan düzenlemeye göre: “Bitkinin günlük porsiyon miktarının toplam antranoitlerin (sennozid B) 18 mg'dan fazla alınmaması gerektiği”, “Hamileler, emzirenler ve 12 yaş altı çocuklar için tavsiye edilmez.” ve “Uzun süreli kullanımına karşı**



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

bir açıklama içermelidir." uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir (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. Söz konusu listede *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (MHB, 2004).

⁵ Çekya Resmi Gazetesi’nde yayımlanan “*Takviye Edici Gıdalar İçin Gereklilikler 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 Tüzükte *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (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 *C. acutifolia* Delile (*C. senna* L.) veya *Cassia angustifolia* Vahl bitkisinin yaprak ve meyve kısmı yer almakta olup değerlendirmeye alınan günlük maksimum doz miktarının 50 mg düzeyinde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca “*ürün bileşiminde antrakinon içeren birkaç bitki (Cassia acutifolia ve C. angustifolia; Rhamnus cathartica; Rhamnus frangula; Rhamnus purshiana; Rheum officinale ve Rheum palmatum) aynı ürüne dahil edildiğinde, her bitki için maksimum günlük doz yüzdesi orantılı olarak azaltılmalıdır. Bu nedenle, bitki parçalarından biri günlük maksimum dozun yarısı ile kullanılırsa, diğerlerinden biri de maksimum günlük dozun yarısından fazlası ile kullanılabilir.*” 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 *C. acutifolia* bitkisi yer almakta olup *C. angustifolia* bitkisine yer verilmemiştir (Ravimiamet, 2018).

⁸ Finlandiya İlaç Ajansı tarafından “*Tıbbi Kullanımı Olan Bitkiler Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *C. acutifolia* ve *Cassia fructus* (*Cassia* sp.) şeklinde iki kayıt yer almaktadır (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*



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)” bulunmaktadır. En son Temmuz 2020’de güncellenen bu düzenleme, Fransa Dış Ticaret, El Sanatları, Tüketim, Sosyal ve Dayanışma Ekonomi Bakanlığı tarafından yürütülmektedir (Legifrance, 2020). Diğer taraftan, Fransa Sosyal İşler ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “*Halk Sağlığı Tüzüğü*”nün D4211-11 nolu maddesinde, “*Eczacılar dışındaki kişiler tarafından satılabilen tıbbi bitkiler veya bitki kısımları listesi*” de bulunmaktadır (Legifrance, 2008). Söz konusu listelerde “*Senna alexandrina* Mill.” şeklinde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*” bulunmaktadır. Bitkinin kullanılan kısmının meyve ve yaprak olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan düzenlemeye göre: “**Hamileler, emzirenler ve 12 yaş altı çocuklar için tavsiye edilmez.**” ve “**Uzun süreli kullanımına karşı bir açıklama içermelidir.**” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir (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 *C. acutifolia* (*C. senna*) yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili bilgiye yer verilmemiştir. Söz konusu bitki ile ilgili: “*Ana bileşenlerin karışımında izin verilen maksimum %30 m/m (günlük dozda 20 mg'a kadar toplam hidroantrazen bileşikleri).*”, “*2 haftadan fazla kullanılması tavsiye edilmez.*”, “*İlaç kullanan kişiler, kullanmadan önce doktora danışmalıdır.*” ve “*Bağırsak tıkanıklığı durumunda meyan kökü ile alınması tavsiye edilmez, stenoz, atoni, apandisit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, nedeni bilinmeyen karın ağrısı, sindirim bozukluğu olan kişiler, hamileler ve emzirenler tarafından kullanılmamalıdır.*” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir. *C. angustifolia* bitkisine ise yer verilmemiştir (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 *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisine yer verilmemiştir (VWS, 2001).

¹² İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından “*Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri*” başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Söz konusu listelerde “*Senna alexandrina* Mill.” şeklinde yer almakta olup bitkinin tıbbi ve kozmetik amaçlı kullanımının bulunduğu ancak gıda ve aromaterapi kullanımının bulunmadığı belirtilmektedir. Bitkinin tıbbi olarak kullanılan kısmının yaprak ve meyve olduğu belirtilmiştir (MHRA, 2005).



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

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 *C. angustifolia* M. VAHL. (Sin.: *C. senna* L., *C. acutifolia* Delile) şeklinde yer almaktadır. Bitkinin antrakınon glikozitler (laksatif) içerdiği belirtilmiştir (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 yer alan listede, *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (NFA, 2020).

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 değişikliklerle bu listeler şu şekilde düzenlenmiştir: “*Gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitki ve bitki kısımları listesi*” ve “*Sadece belirli gereksinimler altında piyasaya sürülebilecek yenilebilir mantarlar listesi*”. *C. acutifolia* bitkisi "*C. senna* L." şeklinde “*Gıdalarda kullanımına izin verilmeyen bitki ve bitki kısımları listesi*”nde yer almakta olup kullanılan kısmın meyve ve yaprak olduğu belirtilmiştir (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 "*Senna alexandrina* Mill." şeklinde yer almakta olup bitkinin sinonim isimleri olarak "*C. acutifolia* Delile, *C. alexandrina* (Garsault) Thell., *Cassia angustifolia* M.Vahl, *C. senna* L., *S. acutifolia* (Delile) Batka, *Senna alexandrina* Garsault, *Senna angustifolia* (Vahl) Batka." belirtilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı olarak meyve ve yaprak olduğu belirtilmiştir (MDS, 2018).

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. Söz konusu listede "*Cassia angustifolia*" ve "*Cassia* sp." şeklinde yer



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

almakta olup "ilaç sınıfına giren bileşenler (B)" grubunda sınıflandırılmıştır. 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 ilgili liste oluşturulmuştur. Söz konusu listede *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (MR 2018).

¹⁹ Litvanya Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "Litvanya Hijyen Standardı"nda Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı Yasak Olan Bitkiler Listesi yer almaktadır. Söz konusu listede *C. acutifolia* bitkisi "*Senna alexandrina* Mill." şeklinde yer almakta olup bitkinin kullanılan kısmının yaprak olduğu belirtilmiştir (SAM, 2016).

²⁰ 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 *Cassia* sp. (*C. angustifolia*, *C. acutifolia*, *C. tora* ve *C. fistula* hariç) şeklinde bütün bitki yer almaktadır (OGYÉI, 2018).

²¹ Norveç İlaç Kurumu tarafından yayımlanan "Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılması Hakkında 1565/1999 Sayılı Tüzük (İlaç Listesi, İstisna Listesi ve Bitki Listesi)" kapsamında bir bitki listesi yer almaktadır. İlk olarak 1999 yılında yayımlanan Tüzük, en son 2017 yılında güncellenmiştir. Tüzükteki listede bulunan bitkiler, "tıbbi amaç dışında kullanılanlar (H)", "tıbbi amaçlı olarak kullanılanlar (L)" ve "sadece reçeteli ilaç olarak kullanılanlar (LR)" şeklinde sınıflandırılmıştır. Yapılan sınıflandırma, taze veya kurutulmuş bitkinin tamamı ve belirli kısımları için ve ayrıca bunların sulu ekstraktları için geçerlidir. Söz konusu listede, *C. angustifolia* bitkisi yer almakta olup "tıbbi amaçlı olarak kullanılanlar (L)" şeklinde sınıflandırılmıştır (SLV, 1999; AESGP, 2012).

²² Polonya Bitki Komitesi tarafından "Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi" yayımlanmıştır. Söz konusu listede *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (PKZ, 2013).

²³ 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



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

uyulması kaydıyla hasat edilebilen ve satılabilen yabani mantar türleri); Liste 3 – Takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen bitki türleri. Söz konusu listede *Senna alexandrina* Mill.(= *C. acutifolia* Delile = *C. senna* L.) şeklinde Liste-3'de yer almakta olup kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir (MADR ve MS, 2014).

²⁴ Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “Sağlıkla İlgili Kuralların Kabulü Hakkında Karar” kapsamında bitkilere ilişkin düzenlemeler de yapılmıştır. Bu Kararın “Biyolojik Aktif Maddeler ve Biyolojik Aktif Gıda Katkı Maddelerinin Üretiminde Kullanılması Durumunda İnsan Sağlığını Olumsuz Etkileyebilecek Kaynaklardan Elde Edilen Gıda Bileşenleri ve Ürünler” başlıklı Ek 5b’sinde bitkiler yer almaktadır. Söz konusu ekte *C. acutifolia* ve *C. angustifolia* bitkisi yer almamaktadır (MHRF, 2011).

²⁵ Slovenya Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “Tıbbi Bitkilerin Sınıflandırılması Hakkında Kurallar” mevzuatının ekinde tıbbi bitkiler listesi yayımlanmıştır. Bu listede yer alan bitkiler “gıda olarak kullanılabilen bitkiler (H)”, “reçetesiz tıbbi ürün (Z)”, “sadece reçeteli ilaç (ZR)” ve “kullanımı yasak (ND)” şeklinde sınıflandırılmıştır. Söz konusu listede *Cassia* spp. şeklinde yer almakta olup “reçetesiz tıbbi ürün (Z)” grubunda yer almaktadır. Bitkinin kullanılan kısmı hakkında herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir (MZRS, 2019).



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* bitkilerinin meyve kısmının laksatif etkisi nedeniyle gıdalarda belirli süre ve belirli miktar kullanılabilceği ayrıca bunları içeren ürünlerde hamileler, emzirenler ve çocuklar için etikette uyarıcı ifadeye yer verilmesi gerektiği tespit edilmiştir.

Diğer taraftan, *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*)'nın diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, meyve kısmının 2 ülkede pozitif, 5 ülkede koşullu pozitif, 6 ülkede negatif olduğu ve 10 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 ikisinde de *C. senna* bitkisi yer almaktadır.

C. angustifolia'nın diğer ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında, meyve kısmının 2 ülkede pozitif, 4 ülkede koşullu pozitif, 6 ülkede negatif olduğu ve 11 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 *C. angustifolia* bitkisi yer almaktadır.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* bitkisinin meyve kısımlarının aşağıda belirtilen uyarılar ile pozitif (P) olarak Bitki Listesindeki durumunun güncellenmesi kararı alınmıştır.

• ***Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* bitkisinin meyve kısımları hazır ambalajlı hale getirilerek tüketiciye sunulmalıdır.**

• *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* meyvelerinin tek başına kullanıldığı ürünlerde,

Bitki meyvelerinin günlük alım miktarında, **toplam antranoitler (sennozit B cinsinden hesaplanmalı) 18 mg'dan fazla olmayacak şekilde tüketilecek günlük miktar belirlenmeli ve günlük tüketim miktarı etiket üzerinde belirtilmelidir.**

• *Cassia senna* (Sin.: *Cassia acutifolia*) ve *Cassia angustifolia* meyvelerini içeren karışım halindeki ürünlerde;

Bitki meyve kısımları ile birlikte ürün bileşiminde antrakinon içeren birkaç bitki yer aldığı ürünün günlük alım miktarında, **toplam antranoitler (sennozit B cinsinden hesaplanmalı) 18 mg'dan fazla olmayacak şekilde tüketilecek günlük miktar belirlenmeli ve günlük tüketim miktarı etiket üzerinde belirtilmelidir.**

Ayrıca bu bitkiyi içeren gıdanın etiketinde aşağıdaki uyarılar yer almalıdır.

-“Hamileler, emzirenler ve 12 yaş altı çocuklar tarafından kullanılmamalıdır.”

-“15 günden fazla kullanılmamalıdır.”



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

KAYNAKLAR

AESGP, Legal and Regulatory Framework for Food Supplements, Belgium, 2012.

Ahmed, S.I., Hayat, M.Q., Tahir, M., Mansoor, Q., İsmail, M., Keck, K., Bates, R.B., Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl, BMC Complementary and Alternative Medicine, 16:460, 2016.

Baytop, T., Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Yay. Hz. F. Baytop Günergun) Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2021.

BLV, Einstufung pflanzlicher Stoffe und Zubereitungen als Arzneimittel oder als Lebensmittel, 2020. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20143388/index.html> (Erişim tarihi: 12/07/2020)

BMASGK, Bundes Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Österreichische Liste essbarer Wildpflanzen und Blüten, https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/lebensmittel/buch/codex/beschluesse/Empfehlung_Wildpflanzen_und_Blueten_5_7_2019.pdf?7j8ywf <http://www.lebensmittelbuch.at/tee-und-teeaehnliche-erzeugnisse> (Erişim tarihi: 23/07/2020)

BVL, BVL-Report- 8.8, List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities - Category “Plants and plant parts”, Springer, 2014. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/Vorwort_Stofflisten_2_Aufl_2020.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (Erişim tarihi: 14/07/2020)

Chen, Y.Y., Chiang, S.Y., Lin, J.G., Yang, J.S., Ma, Y.S., Liao, C.L., Lai, T.Y., Tang, N.Y., Chung, J.G., Emodin, aloemodin and rhein induced DNA damage and inhibited DNA repair gene expression in SCC-4 human tongue cancer cells. Anti cancer research, 30, 945–951, 2010.

Cheng, Y., Zhang, H., Qu, L., He, Y., Routledge, M.N., Gong, Y.Y., Qiao, B., Identification of rhein as the metabolite responsible for toxicity of rhubarb anthraquinones, Food Chemistry 331, 127363, 2020.

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).

Duraipandiyar, V., Baskar, A.A., Ignacimuthu, S., Muthukumar, C., Al-Harbi, N. A., Anticancer activity of Rhein isolated from *Cassia fistula* L. flower, Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 517-S523, 2012.



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

- 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)
- 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: 01/04/2021)
- EFSA Scientific Opinion, Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food, 2017.
- EMA (European Medicines Agency), Assessment report for Rhubarb (Rheiradix). Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018404.pdf 2008a.
- EMA (European Medicines Agency), Assessment Report: Rhamnus purshianus d.c.; Rhamni purshianae cortex; Cascara and herbal preparation(s) there of with well-established use and traditional use. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018426.pdf, 2008b.
- EMA, European Union herbal monograph on Senna alexandrina Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl)1, fructus, 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-senna-alexandrina-mill-cassia-senna-l-cassia-angustifolia-vahl_en.pdf
- EU, Commission Regulation (EU) 2021/468 of 18 March 2021 amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards botanical species containing hydroxyanthracene derivatives, Official Journal of the European Union, Article 2, L96/6-L96/8, 19.3.2021. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/468/oj>
- European Pharmacopoeia (EP) (2019) 10th Edition, Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France.
- FIMEA, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen päätös (415/2019)): Lääkeluettelosta, Lääkeluettelon rohdokset, Liite 2, 2019. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2019/20190415> (Erişim tarihi: 21/07/2020)



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

- Hattori M, Namba T, Akao T, Kobashi K, Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria. *Pharmacology*, 36, 172–179, 1988.
- Hattori, M., Akao, T., Kobashi, K., Namba, T., Cleavages of the O-Glucosyl and C-Glucosyl bonds of Anthrone and 10,10'-Bianthrone Derivatives by Human Intestinal Bacteria, *Pharmacology* 47, suppl. 1, 125-133, 1993.
- Heidemann, A., Miltenburger, H.G., Mengs, U., The genotoxicity status of senna. *Pharmacology*, 47, 178–186, 1993.
- 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)
- 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)
- Leng-Peschlow, E., Odenthal, K.P., Voderholzer, W., Müller-Lissner, S., Chronic Sennoside Treatment Does Not Cause Habituation and Secondary hyperaldosteronism in Rats, *Pharmacology*, 47(supp 1), 162-171, 1993.
- LÍ, Jurtir og aðrar lífverur sem hafa verið skoðaðar hjá stofnuninni með tilliti til lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum, 2013. http://www.lyfjastofnun.is/media/voruflokkun/Listi_til_birtingar_a_vef_jurtir_nov13.pdf (Erişim tarihi: 10/03/2015)



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

- Lydén-Sokolowski A, Nilsson A, Sjöberg P, Two-year carcinogenicity study with sennosides in therat: Emphasis on gastro-intestinal alterations. *Pharmacology*, 47(Suppl 1), 209–215, 1993.
- 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)
- Mascolo N, Mereto E, Borrelli F, Orsi P, Sini D, Izzo AA, Massa B, Boggio M, Capasso F, Does senna extract promote growth of aberrant crypt foci and malignant tumors in rat colon? *Digestive Diseases and Sciences*, 44, 2226–2230, 1999.
- 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)
- Mengs, U., Grimminger, W., Krumbiegel, G., Schuler, D., Silber, W., Völkner, W., No clastogenicactivity of a senna extract in the mouse micro nucleus assay. *Mutation Research /Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 444, 421–426, 1999.
- MНВ, 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/san-pin2.3.2-1078-01_consolidated_en.pdf (Erişim tarihi: 11/03/2015)
- Mitchell JM, Mengs U, McPherson S, Zijlstra J, Dettmar P, Gregson R, Tigner JC, An oral carcinogenicity and toxicity study of senna (Tinnevelly senna fruits) in therat. *Archives of toxicology*, 80, 34–44, 2006.



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

- Morimoto, I., Watanabe, F., Osawa, T., Okitsu, T., Kada, T., Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella* /microsome reversion assay, *Mutat Res* 97 (2), 81–102, 1982.
- MR, Minister Rolnictwa (Letonya Tarım Bakanı) Regulation regarding plants, parts of plants and other substances prohibited or restricted for use in foods, 2018 (Erişim tarihi, 2018)
- MZ, Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani, Prilog III: Lista dopuštenih biljnih vrsta i gljiva, 2013. https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- MZRS, Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19, 2019. https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov__2019.pdf (Erişim tarihi: 06/04/2021)
- 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)
- Odenthal, K.P., Leng-Peschlow, E., Voderholzer, W., Müller-Lissner, S., Effects of Long-term Sennoside Treatment on in vitro Motility of Rat Colon, *Pharmacology*, 47(suppl 1) 146-154, 1993.
- OGYÉI, Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrendkiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények, 2018. https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazasra_nem_%20javasolt_novenyek_2018.pdf (Erişim tarihi: 01/02/2019)
- PKZ, Lista surowców roślinnych do stosowania w suplementach diety, 2013. http://www.postepytoterapii.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).
- Samuelsson, G., Bohlin, L., *Drugs of Natural Origin. A Treatise of Pharmacognosy*, 7th Revised Edition, Swedish Pharmaceutical Society, Sweden, 2015.
- [SAM, Lietuvos Respublikos Sveikatos Apaugos Ministras Dėl Lietuvos Higienos Normos Hn 17:2016, Maisto Papildai “Patvirtinimo, 2017. https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.372719/asr](https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.372719/asr), (Erişim tarihi: 06/04/2021)



- SLV, Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten), 1999-12-27 nr 1565, 1999. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1999-12-27-1565> (Erişim tarihi: 01/01/2019)
- SPSCAE, Arrete Royal du 29 Aout 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (M.B. 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).
- Surh, I., Brix, A., French, J.E., Collins, B.J., Sanders, J.M., Vallant, M., Dunnick, J.K., Toxicology and carcinogenesis study of senna in C3B6. 129F1-Trp53 tm1Brd N12 haploinsufficient mice. Toxicologic pathology, 41, 770–778, 2013.
- THIE, Allocation List of Herbals Considered as Food (Former EHIA Document), 2020. https://thie-online.eu/files/thie/docs/2019-09-26_PU_THIE_Inventory_List_status_27-06-2019_final.pdf (Erişim tarihi: 11/08/2020)
- VWS, Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, 2001. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174> (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- Waltenberger, B., Avula, B., Ganzera, M., Khan, I.A., Stuppner, H., Khan, S.I., Transport of sennosides and sennidines from *Cassia angustifolia* and *Cassia senna* across Caco-2 monolayers—an in vitro model for intestinal absorption. Phytomedicine, 15, 373–377, 2008.
- Wang, M-T., Li, I-H., Lee, W-J., Huang, T-Y., Leu, H_B., Chan, A.L.F., Exposure to sennoside–digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case–control study, European Journal of Heart Failure, 13, 1238–1243, 2011.
- Wu, C., Cao, H., Zhou, H., Sun, L., Xue, J., Li, J., Bian, Y., Sun, R., Dong, S., Liu, P., Sun, M., Research Progress on the Antitumor Effects of Rhein: Literature Review, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 17, 12, 1624-1632, 2017.
- Yang, L., JifaLi, J., Xu, L., Lin, S., Xiang, Y., Dai, X., Liang, G., Huang, X., Zhu, J., Zhao, C., Rhein shows potent efficacy against non-small-cell lung cancer through inhibiting the STAT3 pathway, Cancer Management and Research, 11, 1167–1176, 2019.
- Yuan, Y., Zheng, J., Wang, M., Li, Y., Ruan, J., Zhang, H., Metabolic Activation of Rhein: Insights into the Potential Toxicity Induced by Rhein-Containing Herbs, J. Agric. Food Chem. 64, 5742–5750, 2016.
- Zhang, H., Yi, J-K., Huang, H., Park, S., park, S., Kwon, W, Kim, E, Kim, S. Y., Choi, S.K., Kim, S.H., Dong, Z., Ryoo, Z. Y., Rhein Suppresses Colorectal Cancer Cell Growth by Inhibiting them TOR Pathway In Vitro and In Vivo, *Cancers*, 13(9), 2176, 2021.



KISALTMALAR

AESGP	: Association of the European Self-Medication Industry (Avrupa Reçetesiz İlaç Üreticileri Birliği)
BLV	: Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (İsviçre Gıda Güvenliği ve Veteriner Federal Ofisi)
BMASGK	: Bundes Ministerium für Arbeit Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Avusturya Federal Çalışma, Sosyal İşler, Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Bakanlığı
BVL	: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi)
CR	: Czech Republika (Çek Cumhuriyeti)
DTU	: Danmarks Tekniske Universitet (Danimarka Teknik Üniversitesi)
EFSA	: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
FIMEA	: Finnish Medicines Agency (Finlandiya İlaç Ajansı)
HPRA	: Health Products Regulatory Authority (İrlanda Sağlık Ürünleri Düzenleyici Otoritesi)
LÍ	: Lyfjastofnun Íslands (İzlanda İlaç Kurumu)
MADR	: Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale (Romanya Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı)
MDS	: Ministero della Salute (İtalya Sağlık Bakanlığı)
MHB	: Министерство на здравеопазването (Bulgaristan Sağlık Bakanlığı)
MHRA	: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu)
MHRF	: Ministry of Health of the Russian Federation (Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı)
MR	: Minister Rolnictwa (Letonya Tarım Bakanı)
MS	: Ministerul Sănătății (Romanya Sağlık Bakanlığı)



[*Cassia senna* ve *Cassia angustifolia* meyve kısmının güvenilirliği]

MZ	: Ministarstvo Zdravlja (Hırvatistan Sağlık Bakanlığı)
MZRS	: Ministrstvo za Zdravje Republike Slovenije (Slovenya Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı)
NFA	: National Food Agency (İsveç Ulusal Gıda Ajansı)
OGYÉI	: Országos Gyógyszerezeti és Élelmezés – egészségügyi Intézet (Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Enstitüsü)
PKZ	: Polski Komitet Zielarski (Polonya Bitki Komitesi)
SAM	: Sveikatos Apsaugos Ministras (Litvanya Sağlık Bakanlığı)
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)