



BİLİMSEL GÖRÜŞ

Peumus boldus Molina'nın Yaprak Kısmının 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, *Peumus boldus* Molina bitkisinin yaprak kısımlarının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *P. boldus* bitkisinin yalnız veya kombine halde çay olarak ya da yemeklerde aroma verici amaçlı kullanıldığı belirlenmiştir. *P. boldus* bitkisinin toksisitesinin değerlendirildiği araştırmalarda boldin alkaloidi ve etanollü ekstresinin yüksek dozlarda teratojenik ve abortif etki potansiyelinin bulunduğu belirtilmekle birlikte gıda olarak kullanımına ilişkin belirgin bir toksisite bilgisine ulaşılamamıştır.

Diğer taraftan, *P. boldus* Molina'nın incelenen ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında; bitkinin yaprak kısmının gıda olarak kullanımının 5 ülkede pozitif, 8 ülkede negatif olduğu ve 9 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan ülkelerin 3'ünde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerden ikisinde *P. boldus*'a yer verilmiştir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *P. boldus* Molina bitkisinin yaprak kısımlarının gıdalarda kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Buna göre; bitkinin yaprak kısımları ve bu kısımlardan elde edilen ekstrelerinin Bitki Listesindeki durumunun pozitif (P) olması yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2017

ANAHTAR KELİMELER

Peumus boldus, boldo, yaprak, bitki listesi.

¹ 24/02/2017 ve 24/03/2017 tarihlerindeki Komisyon toplantılarında yapılan değerlendirmelere istinaden hazırlanmış, 24/03/2017 tarihli toplantıda kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KONUNUN GEÇMİŞİ	3
GÖREV TANIMI.....	3
DEĞERLENDİRME.....	4
1. Bitkinin Tanımlanması.....	4
2. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Kimyasal Yapısı	4
3. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler	4
4. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler	5
5. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler	5
6. Bitkinin Yaprak Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler	6
7. Etkileşim Bilgileri	6
8. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu	6
9. Kısıtlamalar ve Uyarılar	14
SONUÇ VE ÖNERİLER	14
KAYNAKLAR.....	15
KISALTMALAR	21

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 biri olan *P. boldus* Molina'nın yaprak kısmının kullanımı, ilk yayımlanan listede pozitif (P) olarak yer almıştır.

GÖREV TANIMI

Bitki Listesinin yeniden gözden geçirilmesi kapsamında, mevcut Bitki Listesinde yaprak kısmının kullanımı açısından pozitif (P) olarak yer alan *P. boldus* Molina bitkisinin güvenilirlik değerlendirmesinin yaprak kısımları için güncel bilimsel çalışmalar ışığında yeniden yapılması ve yapılan değerlendirmeye göre bitkinin listedeki durumun güncellenmesi.

DEĞERLENDİRME

1. Bitkinin Tanımlanması

Familyası: Monimiaceae

Bilimsel (Latince) adı: *Peumus boldus* Molina

Sinonimleri: *Boldea boldus* (Molina) Looser, *Boldea fragrans* (Pers.) Endl., *Peumus fragrans* Pers. (The Plant List, 2017).

Türkçe adı: Boldo

İngilizce adı: Boldo (Fernández ve ark., 2009), Boldu, Boldus, Boldoa, Boldina, Baldina (Duke, 2009).

Kullanılan kısımları ve/veya preparatları: Yaprak

Kullanılan kısımların elde edilme yöntemleri ve kullanım şekli

Yaprakların boldin üzerinden hesaplanmış en az % 0.1 alkaloid, yapraklardan suyla hazırlanan ekstrenin en az % 0.5; sulu-alkollü ekstrenin ise en az % 1.0 toplam alkaloid (boldin üzerinden hesaplanan) taşınması gerektiği belirtilmektedir (European Pharmacopeia 8, 2014).

Bitkinin yapraklarının kullanımına yönelik önerilere göre, bitkisel çayı günde 2-5 g (infüzyon şeklinde), 0.2-0.6 g bitki veya eşdeğeri niteliğinde sulu etanollü ekstre, tentürü[1:5 olmak üzere, % 80 etanol (h/h)] günde 1-3 mL, ekstre [1:1 olmak üzere, % 80 etanol (h/h)] günde 0.5-1 mL kullanılmaktadır (ESCOP, 2009).

2. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Kimyasal Yapısı

Bitkinin yaprakları alkaloid (% 0.2-0.5) ve uçucu yağ (10-30 mL/kg) taşımaktadır. İzokinolin alkaloidlerinden boldin, izoboldin, 6a,7-dehidrobaldin, izokoridin-N-oksit, izokoridin, norizokoridin, laurotetanin, laurilitin, N-metil laurotetanin, retikulin, (-) pronosiferin, sinoakutin; uçucu yağında ise başlıca limonen, p-simen, β-fellandren, α-pinen, askaridol, 1,8-sineol, linalol; nerolidol, spatulenol, karyofillen oksit, β-oploponon gibi bileşikler taşımaktadır. Ayrıca içeriğinde ramnetin, izoramnetin, kemferol glikozitleri, kumarinler, reçine ve tanenler bulunmaktadır (Blázquez ve Carbo, 2015; EMA, 2016; Fernández ve ark., 2009; O'Brien ve ark., 2006; Schindler, 1957; Hughes ve ark., 1968; Miraldi ve ark., 1996; Bombardelli ve ark., 1976).

3. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

Gıdalarda kullanımı

P. boldus bitkisinin yaprakları Amerika Birleşik Devletleri Federal Tüzüğü'nün "Gıda ve İlaç" başlıklı kısmının "Genel Olarak Güvenilir Kabul Edilen (GRAS) Maddeler" bölümünde yer almaktadır. GRAS listelerinde, *P. boldus*'dan elde edilen sıvı ve katı

ekstrelerin, konsantrelerin, yağların, zamkların, balsamların, reçinelerin, oleogummirezinlerin, mumların ve distilatların kullanımı güvenilir olarak kabul edilmektedir (FDA, 2017).

Yaprak ve uçucu yağın baharat olarak kullanıldığı değişik kaynaklarda belirtilmektedir (Anonymus, 2005; Seideman, 2005). Ayrıca bitkisel çay olarak da sınırlı miktarda kullanılması önerilmektedir (THIE, 2015).

Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı

Halk ilacı olarak Şili'de karaciğer ve sindirim sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kolagog, sindirim stimülanı ve sinir sisteminde sedatif olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Fernández ve ark., 2009).

4. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Etkisi ile İlgili Bilgiler

P. boldus'un geleneksel kullanımından hareketle birçok farmakolojik aktivitesi incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonunda antioksidan, hepatoprotektif, antienflamatuvar ve koleretik gibi çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu ortaya konulmuştur.

Antioksidan etki

P. boldus ekstresi kullanılarak yapılan çalışmalar serbest radikal süpürücü etkiden sorumlu bileşiğin boldin olduğunu göstermiştir (O'Brien ve ark., 2006).

Antienflamatuvar etki

Sıçanlarda karagen ile oluşturulmuş pençe ödemi testinde *P. boldus*'un kurutulmuş sulu etanollü yaprak ekstresinin 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandığında doza bağlı antienflamatuvar aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Bu testte boldin (10 ve 20 mg/kg)'in enflamasyon üzerinde etkisi bulunmamıştır (Lanhers ve ark., 1991, 1992).

Koleretik etki

250 ve 500 mg/kg dozlarda etanollü *P. boldus* ekstresinin intraduodenal yolla uygulandıktan sonra safra sekresyonu ölçülerek önemli koleretik aktivite meydana geldiği bulunmuştur (Levy-Appert-Collin ve Levy, 1977). Alkollü ekstrelerden başka, yapraklardan infüzyonla hazırlanan sulu ekstre de safra miktarında artış meydana getirmiştir (Pirtkien, 1960).

Hepatoprotektif etki

P. boldus'un kurutulmuş sulu-etanollü ekstresi farelerde CCl₄ nedenli oluşturulmuş karaciğer hasarına karşı önemli koruyucu etki göstermiştir (Lanhers ve ark., 1991).

5. Bitkinin Yaprak Kısımlarının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler

P. boldus bitkisi terapötik dozun üzerinde alındığında kusma ve spazmlara neden olduğu görülmüştür (ESCOP, 2009). Ayrıca safra yolları tıkanıklığında kontrendike olduğu belirtilmektedir (Lambert ve Cormier, 2001).

6. Bitkinin Yaprak Kısımları ile İlgili Toksikolojik Bilgiler

Akut toksisite

Sulu-etanolü yaprak ekstresinin, sıçanlara oral yoldan 3 g/kg dozda uygulanmasında toksisite belirtisi veya ölüm görülmediği belirtilmektedir (Magistretti, 1980). % 80 etanolü ekstrenin farelerde LD₅₀'si düşük olup 6 g/kg olduğu bildirilmektedir (Levy Appert Collin ve Levy,1977).

Diğer bir araştırmada ise bitkinin toplam alkaloidlerinin farelerde LD₅₀ (i.p. yolla) değerinin 420 mg/kg (75 g/kg yaprağa eşdeğer) ve saf boldin uygulanması ile 250 mg/kg (125 g/kg yaprağa eşdeğer) olarak tespit edilmiştir. Daha önceki başka bir çalışmada da köpeklere 5 mg/kg dozda toplam alkaloidin subkutan enjeksiyonla uygulanması sonucunda önce kusma ve diyare, 40 dakika sonrasında 7 dakikalık epileptik semptomlar meydana geldiği ve sonrasında iyileşme görüldüğü belirtilmektedir (Kreitmair, 1952).

Subkronik toksisite

Bitkinin etanol ekstresinin 200 mg/kg/gün dozda oral yoldan 90 gün boyunca sıçanlara uygulandığı bir araştırmada 30. ve 60. günlerde kanda aspartat amino transferaz (AST) ve kolesterol düzeylerinde artış, 90. günde kolesterol, AST, total bilirubin, glukoz ve üre seviyelerinde azalma saptandığı bildirilmiştir. Aynı ekstrenin düşük dozunun (50 mg/kg/gün) uygulandığı sıçanlarda herhangi bir toksisitenin saptanmadığı belirtilmiştir (Almeida ve ark., 2000).

Mutajenisite, genotoksisite

Bitkinin yapraklarından hazırlanan ekstre ve ekstraktlarının mutajenisite ve genotoksisite potansiyelini değerlendirmeye yönelik çalışmalara rastlanmamıştır.

Karsinojenisite

Karsinojenite üzerine yapılmış çalışmalara rastlanmamıştır (EMA, 2016).

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

Gebe sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada bitkinin etanolik yaprak ekstresinin veya boldin alkaloidinin oral yolla 500 mg/kg dozunun fetotoksositeye neden olmadığı ancak fetal ağırlıklarda % 28-40 düzeyinde azalma olduğu, 800 mg/kg dozda ise abortif ve teratojen etkiye neden olduğu belirtilmiştir (Almeida ve ark., 2000).

7. Etkileşim Bilgileri

İlaç etkileşimi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (EMA, 2016).

8. Bitkinin Yaprak 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 *P. boldus* Molina bitkisinin yaprak kısmı yer almaktadır. Bitkinin içerdiği izokinolin alkaloidleri (örneğin, boldin), uçucu yağ: fenilpropanoitler (örneğin, meteorik) kullanım açısından dikkat edilmesi gereken kimyasal maddeler olduğu bilgisine yer verilmiştir (EFSA, 2012).

Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği (THIE) tarafından yayımlanan “*Gıda Olarak Kabul Edilen Bitki Envanter Listesi*”nde de *P. boldus* Mol. bitkisinin yaprak kısmına yer verilmiş ancak sınırlı miktarda kullanılması önerilmiştir (THIE, 2015).

P. boldus Molina'nın yaprak kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu Tablo 1’de verilmiştir. Gıda olarak kullanım konusunda bilgi veren bitki listelerinin bulunduğu ülkelere bakıldığında, *P. boldus*.’un yaprak kısmının kullanımının 5 ülkede pozitif, 8 ülkede negatif olduğu ve 9 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan ülkelerin 3’ünde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerden ikisinde *P. boldus*'a yer verilmiştir.

Tablo 1. *P. boldus* Molina'nın yaprak 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	Macaristan ¹⁹	Malta 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	T	M/T	T	Tt	T	T	M	T	M	M	M
Yaprak	N	YA	P	YA	YA	YA	LY	LY	P	YA	YA	N	P	YA	N	P	N	LY	N	YA	N	YA	P	N	N

M (Mevzuat): Mevzuat olarak yayımlanmıştır.

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

T (Tavsiye): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır.

Tt (Tavsiye-tıbbi kullanım): Tavsiye/kılavuz niteliğinde yayımlanmıştır, ancak sadece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı hakkında bilgi vermektedir.

M/T (Mevzuat/Tavsiye): İtalya'da, pozitif ve negatif olarak iki ayrı liste yayımlanmıştır. Pozitif liste mevzuat, negatif liste ise tavsiye/kılavuz niteliğindedir.

N: Negatif

P: Pozitif

P*: Koşullu pozitif

LY (Liste Yok): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren bir liste bulunmamaktadır.

YA (Yer Almıyor): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren listede yer almamaktadır.

NOT: Ülke adlarının yanında bulunan rakamlar ile ifade edilen açıklamalar, sayfa 9'dan itibaren verilmiştir.

¹ Almanya Tüketicinin Korunması ve Gıda Güvenliği Federal Ofisi tarafından “*Yetkili Federal Hükümet ve Federal Eyalet Otoritelerinin Maddeler Listesi: ‘Bitkiler ve Bitki Kısımları’ Kategorisi*” başlıklı bir doküman yayımlanmıştır. Bu doküman, bitkilerin ve bitki kısımlarının gıda veya gıda bileşeni olarak kullanımı açısından sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde kılavuz olarak kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Söz konusu dokümanda yer alan bitki listesinde, *P. boldus* MOL. (sin.: *P. fragrans* PERS., *Boldea fragrans* JUSS., *Boldea fragrans* C. GAY) yaprak kısmı hem "tıbbi ürün", hem de "geleneksel tıbbi ürün" sınıfına dâhil edilmiş olup aynı zamanda Liste-A (Gıdalarda kullanılması tavsiye edilmeyen maddeler) grubunda yer almaktadır. Bitkinin yüksek dozlarda kullanımında felç, halüsinasyonlar ve CNS rahatsızlıklarına neden olduğu, nevrotoksik etki görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca safra yolu tıkanıklığı, şiddetli karaciğer hastalıkları ve gebelik (skaridol içeriği nedeniyle) durumunda kontrendike olduğu belirtilmektedir. Safra taşı durumunda, doktora danışılarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca, bitkinin farmakolojik etkili dozunun 3 g ilaç/gün eşdeğer (Komisyon E), 2-5 g ilaç/gün (ESCOP) içerik olduğu bildirilmiştir (BVL, 2014).

² Avusturya Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan bir dokümanda, takviye edici gıdalara yönelik olarak pozitif ve negatif olmak üzere iki ayrı bitki listesi bulunmaktadır: “*Takviye Edici Gıdalarda Miktar Kısıtlaması Olmaksızın Kullanılabilen Bitkiler ve Bitki Kısımları*” başlıklı liste ve “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılmayan Bitkiler ve Bitki Kısımları*” başlıklı liste. Söz konusu listelerde *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (BMG, 2005).

³ Belçika’da 1997 yılında “*Bitki ve Bitkisel Preparatlardan Oluşan veya Bunları İçeren Gıdaların Üretimi ve Ticaretine İlişkin Kraliyet Kararnamesi*” yayımlanmıştır. En son 2014 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. *P. boldus* Molina Bitkisi Liste 3’de yer almakta olup kullanılan kısmının yaprak kısmı olduğu belirtilmiştir (SPSCAE, 2014).

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 *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (MHB, 2004).

⁵ Çek Cumhuriyeti Resmi Gazetesi’nde yayımlanan “*Takviye Edici Gıdalar İçin Gereklikler ve Gıda Maddelerine Besin Öğelerinin İlave Edilmesine İlişkin 225/2008 Sayılı Tüzük*” kapsamında bitkilerle ilgili iki liste bulunmaktadır. Tüzüğün “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Diğer Bazı Maddelerin Kullanım Şartları*” başlıklı Ek 3’ünde bulunan 1 nolu listede bazı bitkilerin kullanım şartları belirlenmiştir. Aynı Tüzüğün “*Gıda Üretiminde*

Kullanımı Yasak Olan Diğer Maddeler” başlıklı Ek 4’ünde yer alan Tablo 1’de ise “*Gıda Üretiminde Kullanımı Yasak Olan Bitkiler*” listesi bulunmaktadır. Söz konusu Tüzük kapsamında *P. boldus* 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 listelerde *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (DTU, 1998, 2011).

⁷ Estonya Devlet İlaç Ajansı (Ravimiamet) tarafından “*Tedavi Edici Özellikleri Tanımlanmış Olan Tıbbi Bitkiler Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (Ravimiamet, 2015).

⁸ Finlandiya İlaç Ajansı tarafından “*Tıbbi Kullanımı Olan Bitkiler Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. boldus* bitkisi yer almaktadır (FIMEA, 2009).

⁹ Fransa’da 2014 yılında yayımlanan “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Mantarlar Dışındaki Bitkiler Listesinin ve Kullanım Koşullarının Belirlenmesi Hakkında 24 Haziran 2014 Tarihli Karar*”ın ekinde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*” bulunmaktadır. En son Ocak 2015’de güncellenen bu düzenleme, Fransa Ekonomi, Sanayi ve Dijital Sektör Bakanlığı – Rekabet Politikası, Tüketici İşleri ve Sahtecilik Kontrolü Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmektedir (Legifrance, 2015). Diğer taraftan, Fransa Sosyal İşler ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “*Halk Sağlığı Tüzüğü*”nün D4211-11 nolu maddesinde, “*Eczacılar dışındaki kişiler tarafından satılabilen tıbbi bitkiler veya bitki kısımları listesi*” de bulunmaktadır (Legifrance, 2008). *P. boldus* Molina “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*”nde yer almakta olup, kullanılan kısmının yaprak kısmı olduğu belirtilmiştir (Legifrance, 2015).

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 *P. boldus* bitkisine 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 *P. boldus* 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 listede, *P. boldus* bitkisi yer almakta olup bitkinin tıbbi ve kozmetik amaçlı kullanımının bulunduğu ancak gıda ve aromaterapi alanında kullanımının olmadığı bildirilmektedir. *P. boldus* için tıbbi amaçlı olarak kullanılan kısmın yaprak ve kabuk kısmı olduğu belirtilmiştir (MHRA, 2005).

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

¹⁴ İsveç Ulusal Gıda Ajansı tarafından “*Gıdada Kullanıma Uygun Olmayan Bitkiler ve Bitki Kısımları Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (NFA, 2010).

¹⁵ İsviçre Gıda Güvenliği ve Veteriner Federal Ofisi ile İsviçre Terapötik Ürünler Ajansı tarafından ortaklaşa yayımlanan “*Bitkisel Maddelerin ve Preparatların Tıbbi Ürün Olarak veya Gıda Olarak Sınıflandırılması*” başlıklı listede gıdalarda veya sadece tıbbi ürünlerde kullanılacak bitkiler listelenmiştir. Liste, bitkilerin sadece kuru ve toz hale getirilmiş formları için geçerlidir. Bu listede yer alan *P. boldus* Mol.'un tıbbi ürünlerde kullanımının olduğu, ancak gıda olarak kullanılmadığı bildirilmektedir. Bitkinin kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir (BLV, 2014).

¹⁶ İtalya'da 2012 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 düzenleme en son 2014 yılında güncellenmiş olup, hem Ek 1'de değişiklik yapılmış hem de BELFRIT Listesi (Ek 1a) uygulamada kullanılacak ikinci bir liste olarak yayımlanmıştır. BELFRIT Listesine ilişkin çalışmalar sonuçlanana kadar, her iki listenin de geçerli olduğu ve çalışmalar tamamlandığında tek bir liste haline getirileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan, yine Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve en son 2009 yılında güncellenen “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilmeyen Bitkiler ve Bitkisel Ekstreler*” başlıklı bir liste daha bulunmaktadır. *P. boldus* Molina bitkisi “*İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)*”nde yer almakta olup kullanılan kısmının yaprak ve kabuk olduğu belirtilmiştir. BELFRIT Listesinde de (Ek 1a) *P. boldus* Morina bitkisi yer almakta olup, kullanılan kısmının yaprak kısmı olduğu belirtilmiştir (MDS, 2009; MDS, 2014a,b).

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. *P. boldus* bitkisi bu listede yer almakta olup “ilaç sınıfına giren bileşenler (B)” grubuna dâhil edilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı hakkında bilgi verilmemiştir (LÍ, 2013).

¹⁸ Letonya Devlet İlaç Ajansının resmi internet sitesinde, ilaç olarak kabul edilen maddelere ilişkin bir veri tabanı bulunmaktadır. Söz konusu veri tabanında "Boldi folii pulvis (Boldi yaprak tozu) şeklinde kayıt yer almaktadır (ZVA, 2015).

¹⁹ Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü tarafından “*OÉTI Uzman Komitesi Tarafından Takviye Edici Gıdalarda Kullanılması Tavsiye Edilmeyen Bitkiler*” listesi yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. boldus* bitkisinin yaprak kısmı yer almaktadır. Bitkinin yasaklanmasına veya kısıtlanmasına neden olan kimyasal bileşiklerin izokinolin alkaloidleri (örneğin, boldin, izoboldin) olduğu belirtilmiştir. Güçlü alkaloidler, santral sinir sistemi üzerindeki hafif etkileri; toksik yağ, toksisite seviyesi veri eksikliği nedeniyle bitkinin kullanımının tavsiye edilmediği ifade edilmiştir (OÉTI, 2013).

²⁰ Malta Tıbbi Ürünler Otoritesi tarafından “*Sadece Bitkisel Tıbbi Ürün Olarak Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Maddeler*” başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Bu listede yer alan bitkilerin gıda olarak kullanımı bulunmamakta ve bunlar takviye edici gıdalara ilave edilememektedir. Söz konusu listede, *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (MMA, 2013).

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 2013 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 *P. boldus* bitkisi yer almakta olup, “tıbbi amaçlı olarak kullanılanlar (L)” grubuna dâhil edilmiştir (SLV, 1999; AESGP, 2012).

²² Polonya Bitki Komitesi tarafından “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *P. boldus* bitkisine yer verilmemiştir (PKZ, 2012).

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 uyulması kaydıyla hasat edilebilen ve satılabilen yabani mantar türleri); Liste 3 – Takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilen bitki türleri. *P. boldus* Molina bitkisine Liste 3'te yer verilmiş, ancak bitkinin kullanılan kısmı hakkında bilgi 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. Ek 5b'nin birinci bölümünde “Güçlü, Narkotik veya Toksik Maddeleri İçeren Bitkiler” listelenmiş olup, bu listede “*P. boldus*” bitkisi bulunmaktadır. Bitkinin yaprak kısımlarından elde edilen uçucu yağın bu listeye dâhil olduğu belirtilmiştir (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. *P. boldus* bitkisi bu listede yer almakta olup “reçetesiz tıbbi ürün (Z)” grubuna dâhil edilmiştir. Bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili olarak bilgi verilmemiştir (MZRS, 2008).

²⁶ BELFRIT - Belçika, Fransa ve İtalya'nın yetkili otoriteleri, bitkilerin ve bitkisel preparatların takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin ulusal listelerini güncel bilimsel verilere göre gözden geçirmiş ve ortak bir liste oluşturmuşlardır. Bu liste BELFRIT Listesi olarak bilinmekte olup, “BELFRIT” terimi üç ülkenin adlarının ilk birkaç harfini temsil etmektedir. Takviye edici gıdalarda kullanılabileceği düşünülen bitkileri içeren bu liste üzerindeki çalışmalara devam edilmesi ve listenin zaman içinde yeniden güncellenebileceği öngörülmüştür. Listenin yasal bir bağlayıcılığı bulunmamakla birlikte, ülkeler arasındaki bitkisel takviye edici gıdalara ilişkin ticarete uygulamaların uyumlaştırılmasına yönelik olarak kullanılması hedeflenmiştir. *P. boldus* Molina bitkisi BELFRIT Listesinde yer almakta olup, kullanılan kısmının yaprak kısmı olduğu belirtilmiştir (BelFrIt List, 2013).

9. Kısıtlamalar ve Uyarılar

P. boldus 4 haftadan fazla kullanılmaması gerekmektedir. Yeterli veri olmadığından, 18 yaşın altındaki bireylerde kullanımı tavsiye edilmemektedir (EMA, 2016).

Gebelik ve laktasyon döneminde tıbbi otorite tavsiyesi olmaksızın kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (Almeida ve ark., 2000; ESCOP, 2009).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *P. boldus* bitkisinin tek başına veya kombine halde çay olarak ya da yemeklerde aroma verici amaçlı kullanıldığı belirlenmiştir. Genel olarak *P. boldus* bitkisinin fazla miktarda (günde>3-5 gram) ve uzun süre (>1 ay) kullanılmadıktan sonra toksisite riski bulunmadığı belirtilmektedir.

Diğer taraftan, *P. boldus* Molina'nın incelenen ülkelerde kullanım durumuna bakıldığında; bitkinin yaprak kısmının gıda olarak kullanımının 5 ülkede pozitif, 8 ülkede negatif olduğu ve 9 ülkenin listesinde yer almadığı görülmektedir. Değerlendirmeye alınan ülkelerin 3'ünde ise bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren herhangi bir liste bulunmamakta olup sadece tıbbi amaçlı kullanım hakkında bilgi veren listeler yayımlanmıştır. Bu listelerden ikisinde *P. boldus*'a yer verilmiştir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle, *P. boldus* Molina bitkisinin yaprak kısımlarının gıdalarda kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Buna göre; bitkinin yaprak kısımları ve bu kısımlardan elde edilen ekstratlarının Bitki Listesindeki durumunun pozitif (P) olması yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

- Duke, J.A., Bogenschutz-Godwin, M., J., Ottesen, A. R., Duke's Handbook of Medicinal Plants of Latin America, 519-521, 2009.
- EFSA, Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements, EFSA Journal, 10(5):2663. [60 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2663, 2012. <http://www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2663.pdf> (Erişim tarihi: 24/09/2013)
- EMA - European Medicines Agency, Assessment report on *Peumus boldus* Molina, folium, HMPC/453726/2016.
- ESCOP, Monographs on the medicinal use of plant drugs, Second Edition, Supplement 2009, Published by ESCOP, Thieme, Stuttgart, Boldi Folium, 52-57, 2009.
- European Pharmacopoeia, 8 Edition, General notices (1) apply to all monographs and other texts-Herbal Drugs, 2014.
- FDA, Code of Federal Regulations, Title 21: Food and Drugs, Part 172: Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption, §172.510: Natural flavoring substances and natural substances used in conjunction with flavors 2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=172&howFR=1> (Erişim tarihi: 09/03/2017).
- Fernández, J., Lagos, P., Rivera, P., Zamorano-Ponce, E. Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver, Phytotherapy Research, 23(7), 1024-1027, 2009.
- FIMEA, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen päätös (No:1095): Lääkeluettelosta, Lääkeluettelon rohdokset, Liite 2, 2009. http://www.fimea.fi/ajankohtaista/ajankohtaista_uutissivu/1/0/laakealan_turvallisuus-ja_kehittamiskeskukseen_paatos_laakeluettelosta_tulee_voimaan_1_1_2010_2 (Erişim tarihi: 21/10/2013)
- 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)
- Hughes, D. W., Genest, K., Skakum, W., Alkaloids of *Peumus boldus*. Isolation of (+) reticuline and isoboldine, Journal of Pharmaceutical Sciences, 57(6), 1023-1025, 1968.
- Kreitmair, H., Pharmakologische wirkung des alkaloids aus *Peumus boldus* Molina, Die Pharmazie, 7, 507-511, 1952.

- Lambert, J. P., Cormier, J., Potential interaction between warfarin and Boldo-Fenugreek. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 21(4), 509-512, 2001.
- Lanhers, M. C., Joyeux, M., Soulimani, R., Fleurentin, J., Sayag, M., Mortier, F., Younos, C., Pelt, J. M., Hepatoprotective and Anti-inflammatory Effects of a Traditional Medicinal Plant of Chile, *Peumus boldus*, *Planta Medica*, 57(02), 110-115, 1991.
- Lanhers, M. C., Fleurentin, J., Rolland, A., Vinche, A., Activité Anti-Inflammatoire D'un Extrait de *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae), *Phytotherapy*, (38-39), 12-13, 1992.
- 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 11 mars 2015, 2015. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=9E59A19E5C0049637492885E812F7777.tpdila20v_3?cidTexte=LEGITEXT000029255041&dateTexte=20150311 (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- Levy-Appert-Collin, M. C., Lévy, J., Sur quelques préparations galéniques de feuilles de boldo (*Peumus boldus*, Monimiacees), *Journal de Pharmacie de Belgique*, 32, 13-22, 1977.
- 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)
- 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)
- Magistretti, M. J., Remarks on the pharmacological examination of plant extracts, *Fitoterapia*, 51, 67-79, 1980.
- MDS, Ministero Della Salute Decreto Estratti Vegetali Non Ammessi Negli Integratori Alimentari, 2009.

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_3_file.pdf

(Erişim tarihi: 10/03/2015)

MDS, Ministero Della Salute, Elementi esplicativi per una corretta applicazione del decreto 27 marzo 2014 che modifica il DM 9 luglio 2012 sulla “Disciplina dell’impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali”, 2014a.

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=48635> (Erişim tarihi: 10/03/2015)

MDS, Ministero Della Salute, Decreto dirigenziale 27 marzo 2014 Aggiornamento del DM 9 luglio 2012 sulla Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali, 2014b. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=48636>

(Erişim tarihi: 10/03/2015)

MHB, Наредба № 47 от 28 Декември 2004 Г. За Изискванията Към Хранителните Добавки, 2004. <http://www.mh.government.bg/DownloadHandler.ashx?id=6463> (Erişim tarihi: 04/11/2013)

MHRA, List of herbal ingredients and their reported uses, 2005.

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/410325/List-of-herbal-products.pdf (Erişim tarihi: 12/03/2015)

MHRF, Chief State Sanitary Inspector of the Russian Federation, Resolution No. 36 on enactment of sanitary rules (Registered with the Ministry of Justice of the RF, March 22, 2002 No. 3326), 2011.

http://ec.europa.eu/food/safety/international_affairs/eu_russia/sps_requirements/docs/sanpin2.3.2-1078-01_consolidated_en.pdf (Erişim tarihi: 11/03/2015)

Miraldi, E., Ferri, S., Franchi, G. G., Giorgi, G., *Peumus boldus* essential oil: New constituents and comparison of oils from leaves of different origin. *Fitoterapia*, 67(3), 227-230, 1996.

MMA, Plants and herbal substances that are exclusively used as herbal medicines i.e. they have no food use and may not be added to food supplements, 2013.

<http://www.medicinesauthority.gov.mt/pub/Plants%20used%20as%20Herbal%20Medicines.pdf> (Erişim tarihi: 08/11/2013).

MZ, Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani, Prilog III: Lista dopuštenih biljnih vrsta i gljiva, 2013. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_04_41_777.html (Erişim tarihi: 12/03/2015)

MZRS, Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin, Uradni List Republike Slovenije, St. 103, Stran 13637-13651, 2008. <http://uradni-list.si/pdf/2008/Ur/u2008103.pdf#!/u2008103-pdf>

(Erişim tarihi: 11/03/2015)

- NFA, List of plants and plant parts unsuitable for use in food (VOLM), 2010. <http://www.livsmedelsverket.se/globalassets/english/production-control-trade/food-supplements/list-of-plants-and-plant-parts-unsuitable-for-use-in-food---volm.-national-food-agency.pdf> (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- O'Brien, P., Carrasco-Pozo, C., Speisky, H., Boldine and its antioxidant or health-promoting properties, *Chemico-biological Interactions*, 159 (1), 1-17, 2006.
- OÉTI, Az OÉTI Szakértői Testülete által étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények, 2013. <http://www.oeti.hu/download.php?fid=946> (Erişim tarihi: 10/03/2015)
- Pirtkien R, Surhe E, Seybold G., Vergleichende untersuchungen uber die choloretische wirkung verschiedener arzneimittel bei der ratte, *Med Welt*, 33:1417-1422, 1960.
- PKZ, Lista surowców roślinnych do stosowania w suplementach diety, 2012. <http://pkz.pl/pobierz?id=5> (Eriřim tarihi: 11/03/2015)
- Ravimiamet, Ravimina määratletud raviomadustega ainete ja taimede nimekiri, 2015. <http://ravimiamet.ee/ravimina-m%c3%a4%c3%a4ratletud-raviomadustega-ainete-ja-taimede-nimekiri> (Erişim tarihi: 11/03/2015)
- Schindler, H., *Peumus boldus* Mol., die Stammpflanze der Folia Boldo, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 7, 747-753, 1957.
- Seidemann, J., *World Spice Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy*, Springer Berlin, 2005.
- 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: 11/03/2015)
- 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, 2014. http://www.health.belgium.be/filestore/19077559_FR/Consolidated%20version%20RD%2029%20August%201997_v28_05_2014_FR.pdf (Erişim tarihi: 12/03/2015)
- The Plant List, *Peumus boldus* Molina, 2017. <http://www.theplantlist.org/tpl/record/kew-2547762> (Erişim tarihi: 24/02/2017).
- THIE, Inventory List of Herbals Considered as Food(Former EHIA Document), 2015. http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2015-01-21_PU_THIE_Inventory_List_of_Herbals_Considered_as_Food.pdf(Erişim tarihi: 6/12/2015)



[*Peumus boldus* Molina'nın yapraklarının güvenilirliği]

VWS, Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, 2001. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174> (Erişim tarihi: 12/03/2015)

ZVA, Zāļu vielu nosaukumi latviski, latīniski, angliski, 2015. <http://www.zva.gov.lv/?id=518&sa=518&top=518> (Erişim tarihi: 10/03/2015)

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)
BMG	: Bundesministerium für Gesundheit (Avusturya Sağlık 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)
LD ₅₀	: Bir canlı popülasyonunun istatistiksel olarak % 50'sini öldüren kimyasal maddenin dozu (median lethal dose).
LÍ	: Lyfjastofnun Íslands (İzlanda İlaç Kurumu)
MADR	: Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale (Romanya Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı)
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)
MMA	: Malta Medicines Authority (Malta Tıbbi Ürünler Otoritesi)
MS	: Ministerul Sănătății (Romanya Sağlık Bakanlığı)

MZ	: Ministarstvo Zdravlja (Hırvatistan Sağlık Bakanlığı)
MZRS	: Ministrstvo za Zdravje Republike Slovenije (Slovenya Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı)
NFA	: National Food Agency (İsveç Ulusal Gıda Ajansı)
OÉTI	: Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (Macaristan Ulusal Gıda ve Beslenme Bilimleri Enstitüsü)
PKZ	: Polski Komitet Zielarski (Polonya Bitki Komitesi)
SLV	: Statens Legemiddelverk (Norveç İlaç Kurumu)
SPSCAE	: Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement (Belçika Federal Kamu Hizmeti – Sağlık, Gıda Zinciri Güvenliği ve Çevre)
THIE	: Tea & Herbal Infusions Europe (Avrupa Çay ve Bitkisel İnfüzyon Birliği)
VWS	: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Hollanda Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı)
ZVA	: Zāļu Valsts Aģentūra (Letonya Devlet İlaç Ajansı)