



BİLİMSEL GÖRÜŞ

***Bacopa monnieri* L.'nin Bütün Kısımının Gıdalarda Kullanımının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Bilimsel Görüş¹ Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu**

ÖZET

Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonu tarafından, yapılan başvuruya istinaden, *Bacopa monnieri* L. bitkisinin bütün kısmının güvenilirlik değerlendirmesi güncel bilimsel çalışmalar ışığında yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasından ve başvuru sahibinin sunduğu dosyanın incelenmesinden elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, bitkinin gıda olarak kullanımının olmadığı ve kullanımında pek çok ilaç grubuyla etkileşimi söz konusu olduğu bilgisine ulaşılmıştır.

Yukarıda açıklanan nedenlerle *Bacopa monnieri* L. bitkisinin Bitki Listesindeki Negatif (N) durumunun devam etmesine karar verilmiştir.

GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2023

ANAHTAR KELİMELER

Bacopa monnieri L., bütün bitki, bitki listesi.

¹ 19/11/2020 tarihindeki Komisyon toplantısında yapılan değerlendirmeler doğrultusunda hazırlanmış ve 19/11/2020 tarihli toplantıda kabul edilmiştir. İlgili firma tarafından komisyona sunulan bilimsel literatürler ve son yapılan bilimsel çalışmalar dikkate alınarak yeniden gözden geçirilmiş ve 29/05/2021 tarihli toplantıda tekrar görüşülmüştür. 07/07/2021 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. Yeni bir başvuruya istinaden 22/12/2023 tarihli toplantıda dosyadaki literatür ve konu raportörünün ulaştığı yeni bilimsel veriler ışığında tekrar değerlendirilmiş ve kabul edilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KONUNUN GEÇMİŞİ	3
GÖREV TANIMI.....	3
DEĞERLENDİRME	4
1. Bitkinin Tanımlanması.....	4
2. Bitkinin Bütün Kısmının Kimyasal Yapısı	4
3. Bitkinin Bütün Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler.....	5
4. Bitkinin Bütün Kısmının Etkileri ile İlgili Bilgiler.....	6
5. Bitkinin Bütün Kısmının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler	6
6. Bitkinin Bütün Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler	7
7. Etkileşim Bilgileri.....	8
8. Bitkinin Bütün Kısmının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu	10
9. Kısıtlamalar ve Uyarılar.....	14
SONUÇ VE ÖNERİLER	15
KAYNAKLAR.....	16
KISALTMALAR	21



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

KONUNUN GEÇMİŞİ

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

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

Diğer taraftan Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü Bitki Listesinde yer almayan bitkilerin Bitki Listesine eklenmesi veya Bitki Listesinde yer alan ancak kullanılan kısmında güncelleme yapılması istenen bitkiler ile ilgili üçüncü taraflardan gelen taleplerin bilimsel çalışmalar çerçevesinde güvenilirlik değerlendirilmesi yapılması; değerlendirmenin ardından bahsi geçen bitkinin/bitki kısmının Bitki Listesine eklenmesi görevini de Gıda Olarak Kullanılabilecek Bitkiler Komisyonuna vermiştir.

Bacopa monnieri L.'nin bütün kısmı ilk yayımlanan listede yer almamıştır. Daha sonra yapılan başvuru üzerine değerlendirilmesine karar verilmiştir.

GÖREV TANIMI

Yapılan bir başvuruya istinaden *Bacopa monnieri* L. bitkisinin güvenilirlik değerlendirmesinin, bütün bitki kısmı için, güncel bilimsel çalışmalar ışığında yapılması ve yapılan değerlendirmeye göre bitkinin listedeki durumunun güncellenmesi.



DEĞERLENDİRME

1. Bitkinin Tanımlanması

Familyası: Scrophulariaceae

Bilimsel (Latince) adı: *Bacopa monnieri* L. Wettst.

Sinonimleri: *Bramia monnieri* (L.) Drake., *Lysimachia monnieri* L., *Herpestis monnieri* (L.) Rothm. (The World Flora Online, 2023).

Türkçe adı: Bakopa

İngilizce adı: Water hyssop (Calabrese ve ark., 2008).

Kullanılan kısımları: Bitkinin bütün kısım

Kullanılan kısımların elde edilme yöntemleri ve kullanım şekli

Bitkinin tümü toz olarak: 0.05-1 g/gün; su ekstresi 0.02-0.25 g/gün. 2 yaşın üzerinde: 2-4 yaş ¼ yetişkin dozu; 4-10 yaş ½ yetişkin dozu (EFSA, 2010).

2. Bitkinin Bütün Kısımının Kimyasal Yapısı

Aglikon olarak bilinen nörofarmakolojik özelliklere ve psödo-jojobojen moleküllerine sahip kimyasal bileşik Bakosit A'dır (dammaran tipi triterpenoit saponin). Bu bileşik, bakopasit III, bakopasit X, bakosit A3 ve bakopasaponin C'den oluşur. Analizinde, bakositlerden oluşan 12 analog bileşik karakterize edilmiş ve çeşitli saponinler, bakopasitler I-XII olarak bilinen temel bileşikler olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Bakopa'nın bileşiminde ayrıca apigenin, kukurbitasin, brahmin adlı alkaloid, monnierin, hersaponin, monnierasitler I-III, plantain B, d-mannitol, herpestin ve nikotin bulunur (Abdul Manap ve ark., 2019).

Tablo 1. Bakosit-A'nın bileşimi

Bileşik	Kimyasal isimlendirme
Bakopasit	3-O- α -L-arabinofuranozil-(1 \rightarrow 2)-[6-O-sulfonil- β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopiranozit, 3-O- β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinofuranozil
Bakopasit V	3-O- α -L-arabinofuranozil-(1 \rightarrow 2)-[6-O-sulfonil- β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopiranozit, 3-O- β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinofuranozil
Bakopasit II	3-O- α -L-arabinofuranozil 1-(1 \rightarrow 2)-[β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glukopiranozit
Bakopasit III	3-O-(6-O-sulfonil- β -D-glukopiranozil-[1 \rightarrow 3])- α -L-arabinopiranozit
Bakopasit IV	3-O- β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopiranozil 3-O- β -D-glukopiranozil (1 \rightarrow 4)(α -L-arabinofuranozil 1-[1 \rightarrow 2])- β -D-glukopiranozil }-20-O- α -L-arabinopiranozil
Bakopasit IX	3-O- β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopiranozil 3-O- β -D-glukopiranozil (1 \rightarrow 4)(α -L-arabinofuranozil-[1 \rightarrow 2])- β -D-glukopiranozil }-20-O- α -L-arabinopiranozil
Bakopasit XI	3-O- β -D-glukopiranozil (1 \rightarrow 4)(α -L-arabinofuranozil-[1 \rightarrow 2])- β -D-glukopiranozil }-20-O- α -L-arabinopiranozil
Bakopasit XII-12	3-O- β -D-glukopiranozil (1 \rightarrow 3)[β -D-arabinofuranozil 1(1 \rightarrow 2)]- β -D-glukopiranozil }



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

	-20-O-
Bakosit A ₁	3-O-(α -L- arabinofuranozil [1→3])- α -L- arabinopiranozit
Bakosit A ₂	3-O- α -L- arabinopiranozil -(1→5)-[α -L- arabinofuranozil -(1→6)]- α -D- glukofuranozit
Bakosit A ₃	3-O- α -L- arabinofuranozil -(1→2)-[β -D- glukopiranozil -(1→3)]- β -D- glukopiranozit
Bakopasaponin A	3,20-di-O- α -L- arabinopiranozit
Bakopasaponin B	3-O-(α -L- arabinofuranozil -[1→2])- α -L- arabinopiranozit
Bakopasaponin C	3-O- α -L- arabinofuranozil -(1→2)-[β -D- glukopiranozil -(1→3)]- α -L- arabinopiranozit
Bakopasaponin D	3-O-(α -L- arabinofuranozil -[1→2])- β -D- glukopiranozit
Bakopasaponin E	3-O- α -L- arabinofuranozil -(1→2)-[β -D- glukopiranozil -(1→3)]- α -L- arabinopiranozit, 20- O- α -L- arabinopiranozit
Bakopasaponin F	3-O- α -L- arabinofuranozil -(1→2)-[β -D- glukopiranozil -(1→3)]- β -D- glukopiranozit, 20-O- α -L- arabinopiranozit

3. Bitkinin Bütün Kısmının Kullanımı ile İlgili Bilgiler

Gıdalarda kullanımı

B. monnieri bitkisinin takviye edici gıda formu, Avrupa Komisyonu Sağlık ve Gıda Güvenliği Genel Müdürlüğü'nün (DG SANTE) resmi internet sayfasında yayımlanan "Yeni Gıda (Novel Food) Kataloğu"nda yer almaktadır. Söz konusu Katalogda, "baby tears, brahmi, dwarf bacopa, herb of grace" isimleri yer almaktadır. Ayrıca, "Bu ürün sadece 15 Mayıs 1997 tarihinden önce sadece takviye edici gıda olarak kullanılmıştır. Bu ürünün diğer gıda kullanımlarına Yeni Gıda Yönetmeliği uyarınca izin verilmesi gerekir." açıklamasına yer verilmiştir (Novel Food Catalogue, 2020).

Halk ilacı olarak ve tıbbi amaçlı kullanımı

Brahmi ve Aindri (Sanskrit) olarak da bilinen *B. monnieri*, Scrophulariaceae familyasının bir üyesi olup, Hindistan'da nemli toprakta, nemli ortamlarda yetişir. Hindistan, Sri Lanka, Tayvan, Çin ve Vietnam'ın yanı sıra Florida ve ABD'nin diğer güney bölgeleri dahil olmak üzere dünyanın dört bir yanında yetişir. ABD'de görülebilmesine rağmen, bu bitkiler pirinç tarlalarında yabancı ot olarak algılanmakta ve daha sıcak bölgelerin sulak ve bataklıklarında bol miktarda bulunmaktadır, subtropikal ülkelerde 1500 metreye kadar yaygın olarak yetişen sukulent türü bir bitkidir (Abdul Manap ve ark., 2019).

Geleneksel olarak beyin toniği veya nootropik anlamına gelen "medhya rasayana" olarak bilinen veya Sanskritçe kelime beyin bilişsel özelliklerini geliştirdiği için *B. monnieri* bitkisinin Ayurvedik kullanımı popülerdir ve hafıza kaybı, enflamasyon, epilepsi, ateş ve astım tedavisinde kullanılmaktadır (Abdul Manap ve ark., 2019).



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

4. Bitkinin Bütün Kısmının Etkileri ile İlgili Bilgiler

Kognitif etki

B. monnieri'nin bilişsel etkilerinin değerlendirildiği 9 randomize kontrollü klinik çalışmanın dahil edildiği meta analize göre, *B. monnieri* özellikle dikkat olmak üzere bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği, ancak tedavi edici etkisinin standart bir *B. monnieri* preparatı kullanarak ve mevcut bir ilaç ile sağlıklı veya demans hastaları üzerindeki etkinliğinin kıyaslanarak gösterilebileceği değerlendirilmiştir (Kongkeaw ve ark., 2014).

1996 yılında, Hindistan Hükümeti'nin Lucknow Merkezi İlaç Araştırma Enstitüsü tarafından CDRI 08 olarak adlandırılan *B. monnieri* ekstresi piyasaya sürülmüştür (Stough ve ark., 2015). Antioksidan özelliği ile beyin hücre ve dokusunu serbest radikaller ile oluşabilecek oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi bildirilmiştir (EFSA, 2010).

Standardize *B. monnieri* ekstresinin (Bacognize), 6 ay boyunca günde iki kez 300 mg kullanıldığında geriatrik Alzheimer hastalarında bilişsel kognitif fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (Goswami ve ark., 2011). Ayrıca 60-75 yaşları arası sağlıklı yaşlı yetişkinlerde 2 hafta boyunca günde bir kez 300 mg *B. monnieri* standardize ekstre (Bacognize®) kullanıldığında güvenli olduğu ve bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (Hingorani ve ark., 2012).

B. monnieri'nin tıp öğrencilerinin hafızasına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 hafta süreyle günde iki kez 150 mg standardize *B. monnieri* ekstresi (Bacognize) kullanıldığında, bilişsel işlevlere ilişkin testlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görüldüğü, ayrıca serum kalsiyum seviyelerinde anlamlı bir artış saptandığı (normal sınırlar içinde) bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2016).

Hafif kognitif bozukluğu olan kişilerde *B. monnieri*, astaksantin, fosfatidilserin ve E vitamini ekstresi ile hazırlanan diyet takviyesinin kognitif etkileri ve güvenliğinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada, diyet takviyesinin genel olarak iyi tolere edildiği ve çalışmaya katılan 104 gönüllüden eşzamanlı oral kortikosteroid alan sadece bir bireyde ciddi olmayan istenmeyen (gastrointestinal problemler) belirtiler kaydedilmiştir (Zanotta ve ark., 2014).

B. monnieri'nin SH-SY5Y insan nöroblastoma hücrelerinde gen ekspresyon düzeylerine etkisinin değerlendirildiği in vitro hücre kültürü çalışmasıdır (Leung ve ark., 2017).

Antioksidan etki

B. monnieri bitkisinden elde edilen metanol ve su ekstraktları, yapısında barındırdıkları antioksidan bileşenler sayesinde farklı antioksidan aktiviteler gösterebildiği ve yüksek oranda antioksidatif kapasiteye sahip olduğu belirtilmektedir (Emsen ve ark., 2019).

5. Bitkinin Bütün Kısmının Yan Etkileri ile İlgili Bilgiler

Ciddi göz tahrişine neden olduğu bildirilmiştir (ECHA, 2020).



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

Hindistan'da *B. monnieri*'nin zenginleştirilmiş ekstresini içeren BacoMind, ile yapılan bir klinik araştırmada, gastrointestinal sistemle ilgili hafif istenmeyen etkiler bildirilmiş ve güvenli olarak değerlendirilmiştir. Başka bir çalışmada da 50 mg/kg dozda 30 gün boyunca uygulandığında mortalite veya yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir.

B.monnieri asetilkolinesteraz enzimini inhibe edebilir, bu da asetilkolin düzeylerinin artmasına neden olabilir.

- *B.monnieri*, kolinerjik etkilere sahiptir ve aditif etki nedeniyle kolinerjik ilaçlarla (asetilkolin, metakolin, betanekol) yan etki olasılığını artırabilir.
- *B.monnieri*, ayrıca atropin veya belladonna alkaloidleri gibi antikolinerjik ilaçların etkinliğini de azaltabilir/engellebilir ve bradikardiyi ilerletebilir ve gastrointestinal obstrüksiyon, peptik ülser hastalığı, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi akciğer rahatsızlıkları veya ürogenital sistem obstrüksiyonu gibi durumları alevlendirebilir (Walker ve Pellegrini, 2023).

B.monnieri'nin farelerde tiroksin düzeylerini (T4) yaklaşık %40 oranında artırabileceği ileri sürülmüştür. Tiroid hastalığı olanlarda veya tiroid hormonu kullananlarda dikkatli kullanılmalı (veya kaçınılmalıdır). *B.monnieri*'yi tiroid hormonuyla birlikte kullanmak, tiroid hormonu sentezini çok arttırabilir ve olumsuz etki potansiyelini artırabilir (Walker ve Pellegrini, 2023).

6. Bitkinin Bütün Kısmı ile İlgili Toksikolojik Bilgiler

Akut toksisite

Akut oral toksisitesi 5.000 mg/kg üzerindedir (Sireeratawong ve ark., 2016). Farelerde intraperitoneal yoldan akut toksisite (LD₅₀) 50 mg/kg'dır (ChemIDplus, 2020). Sıçanlara oral yolla verilen *B.monnieri*'nin standardize formülasyonunun LD₅₀ değeri 2400 mg/kg olarak bulunmuştur (Joshua Allan ve ark., 2007).

B. monnieri alkol ekstresi ile farelerde yapılan çalışmada 10 µg/mL ve daha yüksek dozlarda toksisite bildirilmiştir. Ön çalışmada ise, 1.77 g/kg'a kadar farelerde herhangi bir akut toksik etki görülmediği için sonuç tartışmalı olarak yorumlanmıştır (Pham ve ark., 2020).

Subakut ve subkronik toksite

Kronik oral toksisite çalışmasında 1.500 mg/kg *B. monnieri* 270 gün uygulandığında sıçanlarda herhangi bir toksisite saptanmamıştır (Sireeratawong ve ark., 2016). Sıçanlarda hiçbir istenmeyen etki göstermeyen dozu (NOAEL) 500 mg/kg olarak bildirilmiştir (Joshua Allan ve ark., 2007).

Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları

B.monnieri ile ilgili deney hayvanlarında yapılan tekrarlı doz toksisite değerlendirmelerine göre:



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

- *B. monnieri* ekstraktı 30, 60, 300 ve 1.500 mg/kg dozlarında 270 gün boyunca oral uygulandığında toksik cevap oluşturmamıştır. Bu doz insanlarda olağan *B. monnieri* dozunun sırasıyla 6, 12, 60 ve 300 katına eşdeğer olarak hesaplanmıştır.
- 90 günlük subkronik oral toksisite çalışmasında sıçanlarda hiçbir istenmeyen etki göstermeyen doz (NOAEL) 500 mg/kg olarak bildirilmektedir. (Sireeratawong ve ark., 2016; Joshua Allan ve ark., 2007)

Genotoksisite

Üç farklı sağlıklı donörden elde edilen insan periferik kan lenfositlerinde Mitotik İndeks (MI), Hücre Proliferasyon Kinetiği (CPK) ve Kardeş-kromatid değişimleri (SCE) için yapılan çalışmada *B.monierii*'nin sitotoksisite ve genotoksisite etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. *B.monierii* metanolik özütlerinin MI ve SCE frekansı, kontrol grubu ile neredeyse aynı bulunmuştur, bu durum *B.monierii* bitki özütlerinin insan periferik kan lenfositlerinde belirgin bir sitotoksisite ve genotoksik etki göstermediğini ortaya koymuştur (Bammidi ve ark., 2012).

Bakteriyel Ters Mutasyon Testi (BRMT) / Ames Testi, *Salmonella typhimurium* beş farklı test suşu (TA 1535, TA 97a, TA 98, TA 100 ve TA 102) kullanılarak gerçekleştirmiştir. *Salmonella* suşları, 61.72 ila 5000 µg/plate arasında değişen çeşitli dozlarına, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda maruz bırakılmıştır. 5000 µg doza kadar olan mutajenik etkiye sebep olmadığı gözlenmiştir. İnsan lenfosit hücresinde metabolik aktivasyonlu ve metabolik aktivasyonsuz ortamda *in vitro* memeli hücresi kromozomal hasar testinde herhangi bir kromozomal anormalliğe neden olmadığı tespit edilmiştir (Deb ve ark., 2008).

Karsinojenisite

B.monierii, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından karsinojen olarak sınıflandırılmamıştır. Hayvanlar üzerinde *B.monierii* ile yapılmış karsinojeniteye ilişkin uzun süreli çalışma bulunmamaktadır (IARC, 2023).

Üreme ve gelişimsel toksisite çalışmaları

B.monierii için üreme ve gelişme toksisitesi ile toksisite üzerine yapılan bir çalışmada, farelere oral uygulamada LOAEL değeri 250 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir (Singh ve Singh, 2009).

7. Etkileşim Bilgileri

Araştırmalar, bu bitkiden elde edilen ekstraktların, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi birçok sitokrom izoenziminin aktivitesi üzerinde inhibitör etkiye sahip olması nedeniyle bitki-ilaç etkileşimlerine yol açabileceğini ileri sürmektedir. Hayvan çalışmaları, *B.monierii* ekstraktlarının bağırsak emilimini arttırdığını, CYP3A ve CYP2C'nin inhibisyonu yoluyla amitriptilinin ilk geçişte eliminasyonu azalttığını ve bu ilacın oral klerensini azalttığını göstermiştir.



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

Adaptojen kabul edilen *B.monieri* ile ilaç etkileşimi bildirilen bir vakada, Sjogren sendromlu 58 yaşındaki bir hastada *B. monnieri* ve cevimeline'nin birlikte kullanımına bağlı kolinerjik toksisite semptomları (hiperhidroz, halsizlik, bulantı ve taşikardi) görülmüştür. Mekanizmanın, bu ilacın (CYP3A4 ve CYP2D6) metabolizmasından sorumlu sitokrom izoenzimlerinin inhibisyonununa bağlı olduğu ileri sürülmüştür. *B.monieri* takviyesinin kesilmesinden sonra klinik iyileşme görülmüştür.

Ayrıca bu adaptojen ve antidepresan tedavinin, özellikle de agomelatin (sırt ağrısı ve hiperhidroz) ve moklobemid (miyokard enfarktüsü) kullanımıyla ilişkili iki yan etki vakası bildirilmiştir. *B.monieri* ekstraktları, CYP1A2 (agomelatin) ve CYP2C19 (moklobemid) tarafından metabolize edilen ilaçların konsantrasyonunu ve yan etkilerini artırabilir, dolayısıyla yukarıda belirtilen semptomlara yol açabilir. *B.monieri*'nin ilaç metabolizmasından sorumlu başlıca CYP izoformları üzerinde etkisi olduğundan, doktorlar bu adaptojenin kullanımıyla ilişkili bitki-ilaç etkileşimleri riskini dikkate almalıdır (Siwek ve ark., 2023).

B. monnieri ekstraktı ve bileşenlerinin CYP450'ye karşı inhibisyon gücü IC_{50} değerlerine göre belirlenmiştir. Test edilen bileşiğin gücü $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ veya $\leq 10 \mu\text{M}$ ise güçlü, $IC_{50} 20\text{--}100 \mu\text{g/mL}$ veya $10\text{--}50 \mu\text{M}$ ise orta veya $IC_{50} \geq 100 \mu\text{g/mL}$ veya $\geq 50 \mu\text{M}$ ise zayıf kabul edilmiştir. *B. monnieri* ekstraktının CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 ve CYP3A4'e karşı orta derecede inhibisyon ve CYP2D6'ya karşı zayıf inhibitör aktivite gösterdiği (Tablo 1) ve en güçlü inhibisyonun CYP2C19 ($IC_{50} = 23,67 \pm 2,84 \mu\text{g/mL}$) olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, tüm bileşenler, bakosit A, bakosit A3, bakopasit II, bakopasit X, bakopasaponin C ve bakopasit I, $100 \mu\text{M}$ 'ye kadar konsantrasyonlarda beş CYP enzimine karşı ihmal edilebilir düzeyde inhibisyon göstermiştir.

B. monnieri ekstraktı ve bileşenlerinin CYP450'ye karşı inhibisyon gücü IC_{50} değerlerine göre belirlenmiştir. Test edilen bileşiğin gücü $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ veya $\leq 10 \mu\text{M}$ ise güçlü, $IC_{50} 20\text{--}100 \mu\text{g/mL}$ veya $10\text{--}50 \mu\text{M}$ ise orta veya $IC_{50} \geq 100 \mu\text{g/mL}$ veya $\geq 50 \mu\text{M}$ ise zayıf kabul edilmiştir. *B. monnieri* ekstraktının CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 ve CYP3A4'e karşı orta derecede inhibisyon ve CYP2D6'ya karşı zayıf inhibitör aktivite gösterdiği (Tablo 1) ve en güçlü inhibisyonun CYP2C19 ($IC_{50} = 23,67 \pm 2,84 \mu\text{g/mL}$) olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, tüm bileşenler, bakosit A, bakosit A3, bakopasit II, bakopasit X, bakopasaponin C ve bakopasit I, $100 \mu\text{M}$ 'ye kadar konsantrasyonlarda beş CYP enzimine karşı ihmal edilebilir düzeyde inhibisyon göstermiştir (Ramasamy ve ark., 2014).



8. Bitkinin Bütün Kısımının Gıda Olarak Kullanımı Hakkında Diğer Ülkelerdeki Durumu

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2012 yılında yayımlanan “*Gıda veya takviye edici gıdalarda kullanıldığında insan sağlığı endişesi doğurması muhtemel maddeleri doğal olarak içerdiği bildirilen bitkiler kompendiyumu*” başlıklı bilimsel veri tabanında Avrupa Birliği ülkelerinde gıda uygulamalarında kullanılan bitkilerle ilgili bilgiler derlenmiştir. Söz konusu veri tabanında yer alan listede *B. monnieri* bitkisi, Annex B’de (En az bir AB ülkesinde negatif listede yer alan veya kısıtlı kullanıma tabi olan, ancak Bilimsel Komitenin mevcut verinin analiziyle endişe verici maddeleri veya Kompendiyuma dahil edilecek diğer veriyi tanımlayamadığı bitkiler listesi) yer almaktadır (EFSA, 2012)

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



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

Tablo 2. *Bacopa monnieri*'in bütün bitki kısmının gıda olarak kullanımı hakkında diğer ülkelerdeki durumu

Kullanılan kısmı	Almanya ¹	Avusturya ²	Belçika ³	Bulgaristan ⁴	Çekya ⁵	Danimarka ⁶	Fransa ⁷	Hrvatistan ⁸	Hollanda ⁹	İngiltere ¹⁰	İtalya ¹¹	Macaristan ¹²	Polonya ¹³	Romanya ¹⁴
Bütün kısmı	YA	YA	P	YA	YA	YA	P	YA	YA	P	P	YA	P	YA
N: Negatif P: Pozitif P*: Koşullu pozitif YA (Yer Almıyor): Bitkilerin gıda olarak kullanımı hakkında bilgi veren listede yer almamaktadır.														



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 *B. monnieri* bitkisi yer almamaktadır (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. Söz konusu listelerde *B. monnieri* bitkisi yer almamaktadır (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. *B. monnieri* (L.) Wettst (Sin. *Bacopa monnieri* (L.) Pennell) bitkisi Liste 3’de yer almakta olup bitkinin kullanılan kısımları olarak bütün bitki bilgisine yer verilmiştir (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 *B. monnieri* bitkisi yer almamaktadır (MHB, 2004).

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



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

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 *B. monnieri* bitkisine yer verilmemiştir (DTU, 1998, 2011).

⁷ Fransa’da 2014 yılında yayımlanan “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Mantarlar Dışındaki Bitkiler Listesinin ve Kullanım Koşullarının Belirlenmesi Hakkında 24 Haziran 2014 Tarihli Karar*”ın ekinde “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*” bulunmaktadır. En son 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). *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. bitkisi “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İzin Verilen Bitkiler Listesi (Ek 1)*” listesinde yer almakta olup bitkinin kullanılan kısımları olarak bütün bitki bilgisine yer verilmiştir (Legifrance, 2020).

⁸ Hırvatistan Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Takviye Edici Gıdalara İlişkin Yönetmeliğin Değiştirilmesi Hakkında Yönetmelik*”in Ek 3’ünde takviye edici gıdalarda kullanılmak üzere “*İzin Verilen Bitkiler ve Mantarlar Listesi*” bulunmaktadır. Liste kapsamında yer alan bitkilerin bazıları için kısıtlamalar ve kullanım koşulları da bildirilmiştir. Söz konusu listede *B. monnieri* bitkisi yer almakta olup kullanımı için bazı kısıtlamalar ve uyarılar belirlenmiştir. Yapılan düzenlemeye göre: “*İlaç kullanan kişiler, tüketmeden önce doktora danışmalıdır.*”ve “*Tiroid hastalığı, astım, amfizem, sindirim ve idrar rahatsızlıkları, kalp rahatsızlıkları, hamileler ve emzirenler için tavsiye edilmez.*” uyarılarının tüketiciye bildirilmesi gerekmektedir. Söz konusu listede bitkinin kullanılan kısmı ile ilgili bilgi yer almamaktadır (MZ, 2013).

⁹ Hollanda’da Sağlık, Refah ve Spor Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Bitkisel Maddelere İlişkin Kararname*”de bitkisel ürünlerle ilgili düzenlemelere yer verilmiştir. Kararnamenin Ek 1’inde listelenen bitkiler için pirolizidin 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 *B. monnieri* bitkisine yer verilmemiştir (VWS, 2001).

¹⁰ İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu tarafından “*Bitkisel Bileşenler ve Bildirilen Kullanım Şekilleri*” başlıklı bir liste yayımlanmıştır. Söz konusu listede *B.monnieri* bitkisine yer verilmiş olup bitkinin gıda, tıbbi ve kozmetik amaçlı kullanımının



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

bulunduğu ancak aromaterapi alanında kullanımının olmadığı bildirilmiştir. Bitkinin tıbbi olarak kullanılan kısımlarının bütün bitki, kök, sap ve yapraklar olduğu belirtilmiştir (MHRA, 2005).

¹¹ İtalya’da 2018 yılında yayımlanan “*Bitkiler ve Bitkisel Preparatların Takviye Edici Gıdalarda Kullanımına İlişkin Koşullar Hakkında Sağlık Bakanlığı Kararı*”nın ekinde “*İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)*” bulunmaktadır. Söz konusu listede *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. [Sin. *Bacopa monnieri* (L.) Pennell] bitkisi “*İzin Verilen Bitkiler ve Bitkisel Preparatlar Listesi (Ek 1)*”nde yer almakta olup kullanılan kısımlarının çiçek, yaprak, toprak üstü, rizom kök ve summitas olduğu belirtilmiştir (MDS, 2019).

¹² 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 *B.monnieri* bitkisine yer verilmemiştir (OGYÉI, 2018).

¹³ Polonya Bitki Komitesi tarafından “*Takviye Edici Gıdalarda Kullanılabilecek Bitkisel Materyal Listesi*” yayımlanmıştır. Söz konusu listede *Bacopa monnieri* L. Pennell bitkisine yer verilmiş olup kullanılan kısmının toprak üstü ve kök olduğu ifade edilmiştir (PKZ, 2013).

¹⁴ Romanya’nın Tarım ve Kırsal Kalkınma Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “*Dozu Belirlenmiş Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan İşlenmiş veya Kısmen İşlenmiş Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin İşlenmesi ve Pazarlanması Hakkında 244/2005 Sayılı Yönetmelik*”in ekinde üç ayrı bitki listesi 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.* Söz konusu listelerde *B. monnieri* bitkisine yer verilmemiştir (MADR ve MS, 2014).

9. Kısıtlamalar ve Uyarılar

Herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.



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

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür taramasından ve başvuru sahiplerinin sunduğu dosyaların incelenmesinden elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda, *Bacopa monnieri* bitkisinin Asya ülkelerinde geleneksel tıp sistemlerinde birçok hastalığın giderilmesinde kullanıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, gıda olarak kullanımının olmadığı ve kullanımında pek çok ilaç grubuyla etkileşimi söz konusu olduğu bilgisine ulaşılmıştır.

Yukarıda açıklanan nedenlerle *Bacopa monnieri* bitkisi bütün kısmının Bitki Listesi'ne negatif (N) olarak eklenmesi yönünde tavsiye kararı alınmıştır.



KAYNAKLAR

- Abdul Manap AS, Vijayabalan S, Madhavan P, Chia YY, Arya A, Wong EH, Rizwan F, Bindal U, Koshy S. Bacopa monnieri, a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. Drug Target Insights.13:1177392819866412, 2019.
- Bammidi, S. R., Volluri, S. S., Satya, N.S., Vangalapati, M., Cytotoxic and genotoxic effects of Bacopa monnieri in the cultured human peripheral blood lymphocytes, Trade Science Inc., RRBS, 6(9), 258-263, 2012.
- 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)
- Calabrese C, Gregory WL, Leo M, Kraemer D, Bone K, Oken B. Effects of a standardized Bacopa monnieri extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Altern Complement Med. 2008 Jul;14(6):707-13.
- ChemIDplus, Substance Name: Bacopa monnieri (L.) Pennell, extract <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/93164-89-7> (Erişim tarihi: 15/11/2020)
- 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).
- Deb DD, Kapoor P, Dighe RP, Padmaja R, Anand MS, D'Souza P, Deepak M, Murali B and Amit A. In vitro safety evaluation and anticlastogenic effect of BacoMind™ on human lymphocytes. Biomed Environ Sci. 2008;21:7-23.
- 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)



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

- ECHA, European Chemicals Agency (Avrupa Kimyasallar Ajansı) <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/notification-details/96737/642365> (Erişim tarihi: 15/11/2020).
- EFSA, 2012. Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements, EFSA Journal, 2012. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2663>.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and protection of cells from premature ageing and protection of cells from premature ageing, antioxidant activity, antioxidant content and antioxidant properties, protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage and bioavailability of anthocyanins in black currants pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2010.1752>, 2010.
- Emsen, B., Karataş, M., Doğan, M., In Vitro Koşullarda Çoğaltılan *Bacopa monnieri* (L.) Pennell'nin Oksidatif Stres İnhibisyon Aktiviteleri Oxidative Stress Inhibition Activities of In Vitro Propagated *Bacopa monnieri* (L.) Pennell, Karaelmas Fen ve Müh. Derg. 9(2):181-189, 2019.
- Goswami S., Saoji A., Kumar N., Thawani V., Tiwari M., Thawani M. Effect of *Bacopa monnieri* on cognitive functions in Alzheimer's disease patients. International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health., 3(4):285–293, 2011.
- Hingorani L., Patel S., Ebersole B. Sustained cognitive effects and safety of HPLC-standardized *Bacopa monnieri* extract: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Planta Medica*, 78(11), 2012.
- IARC, Agents Classified by the International Agency for Research on Cancer Monographs, Volumes 1–115 (Accessed date: 10.08.2023).
- Joshua Allan J, Damodaran A, Deshmukh NS, Goudar KS, Amit A. Safety evaluation of a standardized phytochemical composition extracted from *Bacopa monnieri* in Sprague--Dawley rats. *Food Chem Toxicol.*, 45(10):1928-37, 2007.
- Kongkeaw, C., Dilokthornsakul, P., Thanarangsarit, P., Limpeanchob, N., & Scholfield, C. N., Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of *Bacopa monnieri* extract. *Journal of ethnopharmacology*, 151(1), 528-535, 2014.
- Kumar N, Abichandani LG, Thawani V, Gharpure KJ, Naidu MU, Venkat Ramana G. Efficacy of Standardized Extract of *Bacopa monnieri* (Bacognize®) on Cognitive Functions of Medical Students: A Six-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 4103423, 2016.



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

- 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)
- Leung H.W, Foo G, Banumurthy G, Chai X, Ghosh S, Mitra-Ganguli T, VanDongen AMJ. The effect of *Bacopa monnieri* on gene expression levels in SH-SY5Y human neuroblastomacells. PLoSOne. 2017 Aug 23;12(8):e0182984. doi: 10.1371/journal.pone.0182984.
- MADR ve MS, ORDIN - privind modificarea și completarea Ordinului ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale și al ministrului sănătății nr. 244/401 din 22 aprilie 2005 privind prelucrarea, procesarea și comercializarea plantelor medicinale și aromatice utilizate ca atare, parțial procesate sau procesate sub formă de suplimente alimentare predozate, 2014. http://www.madr.ro/ro/proiecte-de-acte-normative/download/677_3807eb2a5a17967c5a8ff5a5d796f855.html (Erişim tarihi: 11/03/2015)
- MDS, Ministero Della Salute, Gazzetta Ufficiale Della Repubblica ITALIANA DECRETO 10 agosto 2018 Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali, 2018. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/26/224/sg/pdf> (Erişim tarihi: 26/07/2020)
- 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: 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)
- 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)



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

Novel Food Catalogue, European Commission, Directorate General for Health and Food Safety, Food Safety, Novel Food, 2020. https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/?event=home&seqfce=56&ascii=B#:~:text=Bacopa%20monnieri,-Common%20Names&text=Thus%20its%20access%20to%20the,ingredient%20in%20some%20Member%20States (Erişim tarihi: 15/11/2020).

OGYÉI, Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által élelmiszerekben, étrend-kiegészítőekben alkalmazásra nem javasolt növények, 2018. https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Alkalmazasra_nem_%20javasolt_novenyek_2018.pdf (Erişim tarihi: 01/02/2019).

Pham HTN, Tran HN, Nguyen PT, Le XT, Nguyen KM, Phan SV, Yoneyama M, Ogita K, Yamaguchi T, Folk WR, Yamaguchi M, Matsumoto K. Bacopamonnieri (L.) Wettst. Extract Improves Memory Performance via Promotion of Neurogenesis in the Hippocampal Dentate Gyrus of Adolescent Mice. *Int J Mol Sci.* 2020 May 9;21(9):3365. doi: 10.3390/ijms21093365. 2020.

PKZ, Lista surowców roślinnych do stosowania w suplementach diety, 2013. http://www.postepyfitoterapii.pl/wp-content/uploads/2014/11/pf_2013_146-156.pdf (Erişim tarihi: 01/01/2019).

Ramasamy S, Kiew LV, Chung LY. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by *Bacopa monnieri* standardized extract and constituents. *Molecules.* 2014 Feb 24;19(2):2588-601. doi: 10.3390/molecules19022588.

Singh A and Singh SK. Evaluation of antifertility potential of Brahmi in male mouse. *Contraception.* 2009;79:71-79. (Accessed date: 10.08.2023).

Sireeratawong, S., Jaijoy, K., Khonsung, P., Lertprasertsuk, N., & Ingkaninan, K., Acute and chronic toxicities of *Bacopa monnieri* extract in Sprague-Dawley rats. *BMC complementary and alternative medicine,* 16(1), 249, 2016.

Siwek M, Woron J, Wrzosek A, Gupało J, Chrobak AA. Harder, better, faster, stronger? Retrospective chart review of adverse events of interactions between adaptogens and antidepressant drugs. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 27;14:1271776. doi: 10.3389/fphar.2023.1271776.

SPSCAE, Arrête 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).

Stough C, Singh H, Zangara A. Mechanisms, Efficacy, and Safety of *Bacopa monnieri* (Brahmi) for Cognitive and Brain Enhancement. *Evid Based Complement Alternat Med.*;2015:717605, 2015.



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

- The World Flora Online, 2023. <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001032779>.
Erişim tarihi: 22.12.2023.
- THIE, Allocation List of Herbals Considered as Food (Former EHIA Document), 2020.
https://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2020/15_2020-06-25_PU_THIE_Allocation_List_25-06-20_final.pdf (Erişim tarihi: 11/08/2020)
- VWS, Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, 2001. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174> (Erişim tarihi: 12/03/2015).
- Walker EA, Pellegrini MV. *Bacopa monnieri*. [Updated 2023 Mar 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589635/>
- Zanotta D, Puricelli S, Bonoldi G. Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of *Bacopa monnieri*, astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment: a noncomparative, exploratory clinical study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Feb;10:225-30. doi: 10.2147/NDT.S51092. 2014.



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)
i.p.	: intraperitoneal (peritan içi)
LD ₅₀	: Bir canlı popülasyonunun istatistiksel olarak % 50'sini öldüren kimyasal maddenin dozu (median lethal dose).
LOAEL	: En düşük gözlenen etki seviyesi
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)



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]

MR	Minister Rolnictwa (Letonya Tarım Bakanı)
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)
NOAEL	: No observed adverse effect level (Hiçbir olumsuz etkinin gözlenmediği düzey)
OGYÉI	: Országos Gyógyszerészeti 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)



[*Bacopa monnieri* L. bütün kısmının güvenilirliği]
